GASCHROMATOGRAPHISCHE ENANTIOMERENTRENNUNG AN CHIRALEN METALLKOMPLEXEN DARSTELLUNG CYCLISCHER ETHER HOHER ENANTIOMERENREINHEIT

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
KLAUS HINTZER
aus Stuttgart

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547616_0001

GASCHROMATOGRAPHISCHE ENANTIOMERENTRENNUNG AN CHIRALEN METALLKOMPLEXEN DARSTELLUNG CYCLISCHER ETHER HOHER ENANTIOMERENREINHEIT

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
KLAUS HINTZER
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. März 1983

Dekan:	Prof. Dr. J. Strähle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. V. Schurig
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Bayer

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. Volker Schurig in der Zeit von Oktober 1979 bis November 1982 am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. V. Schurig, danke ich für die Stellung des Themas, sein Interesse und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ein Teil dieser Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1980 bis Dezember 1980 anläßlich eines Forschungsaufenthaltes bei Herrn Professor Dr. H.B. Kagan im Laboratoire de Synthèse Asymétrique, Université Paris-Sud, Frankreich, angefertigt. Herrn Professor Dr. H.B. Kagan gilt mein besonderer Dank.
Der Dr. Carl Duisberg-Stiftung danke ich recht herzlich für ein Auslandsstipendium.

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG	1
II.	PROBLEMSTELLUNG	4
III.	ALLGEMEINER TEIL	6
1.	Enantiomerentrennung cyclischer Ether durch Komplexierungsgaschromatographie an chiralen Nickel-(II)-bis-β-diketonaten	6
1.1	Allgemeines	6
1.2	Darstellung der optisch aktiven Nickel(II)-bis-β-diketonate	7
1.3	Thermodynamische Parameter der chromatographischen Enantiomerentrennungen	13
1.3.1	Diskussion der Ergebnisse	25
1.4	Korrelation der Absolutkonfiguration mit der Elutionsreihenfolge cyclischer Ether	30
1.5	Darstellung und gaschromatographische Enantiomerentrennung von Spiroketalen	37
2.	Synthese cyclischer Ether	50
2.1	Oxirane	50
2.1.1	S-Ethyloxiran	50
2.1.2	R-tert-Butyloxiran	53
2.1.3	S-2-Ethyl-2-methyloxiran	55
2.1.4	Trans-2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran	59
2.1.5	Cis-2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran	65
2.1.6	R-Trimethyloxiran	68
2.2	2-Methyloxetan	71
2.2.1	Korrelation der Absolutkonfiguration von S-Ethyloxiran und R-2-Methyloxetan	81

2.3	S-2-Methyltetrahydrofuran	83
2.4	S-2-Methyltetrahydropyran	88
3.	Enantioselektive Epoxidation prochiraler Olefine mit Molybdänperoxokomplexen	93
3.1	Allgemeines	93
3.2	Darstellung der optisch aktiven Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe	94
3.3	Epoxidationsreaktionen der Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe mit trans-2-Buten	100
3.3.1	Diskussion der Ergebnisse	104
3.4	Stereoselektivität von $MoO(O_2)_2 \cdot$DMLA und Mo·PLA	109
3.5	Epoxidation mit Molybdänperoxo-/Diol-Systemen	113
IV.	EXPERIMENTELLER TEIL	119
1.	Allgemeines	119
2.	Nickel(II)-bis-β-diketonate	124
3.	Gaschromatographie	135
4.	Spiroketale	137
5.	Oxirane	142
6.	2-Methyloxetan	163
7.	S-2-Methyltetrahydrofuran	174
8.	S-2-Methyltetrahydropyran	178
9.	Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe	182
10.	Anhang	192
V.	ZUSAMMENFASSUNG	208
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	213

I. EINLEITUNG

Die Bedeutung der Chiralität wurde erst während der letzten zehn bis zwanzig Jahre erkannt, seitdem man weiß, welchen Einfluß chirale Systeme bei chemischen,[1-4] biochemischen[5-7] und pharmazeutischen[8] Problemen haben. Ein Beispiel hierfür ist die oft unterschiedliche physiologische Wirkung der Enantiomere von Arzneimitteln. In diesem Zusammenhang sei auf das Schlafmittel Contergan (Thalidomid) verwiesen. Dieses Medikament wurde als Racemat verabreicht; zu spät erkannte man, daß S-Thalidomid teratogene Eigenschaften besitzt, während R-Thalidomid selbst bei höchster Dosierung keine Mißbildungen hervorruft.[9]

Die Synthese optisch aktiver Verbindungen in großen Mengen und in hoher Enantiomerenreinheit ist daher notwendig. Die Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen gehört jedoch zu den schwierigsten und bisher nicht befriedigend gelösten Problemen der chemischen Synthese. Im Zuge einer normalen chemischen Reaktion unter Bildung eines Chiralitätszentrums erhält man ein racemisches Gemisch. Es ist deshalb wünschenswert, einerseits über einfache und ökonomische präparative Verfahren der Racemattrennung zu verfügen und andererseits die Enantiomerenzusammensetzung schnell und mit großer Genauigkeit auf analytische Weise bestimmen zu können.

Racematspaltungen sind seit Pasteurs Zeiten bekannt. Sie sind jedoch zum Teil sehr substratspezifisch, aufwendig oder unergiebig, wie beispielsweise die manuelle Auslese von Kristallen,[10] die kinetisch kontrollierte Racematspaltung mit optisch aktiven

Hilfsstoffen,[11-14] die Racematspaltung über Einschlußverbindungen[15,16] oder die fraktionierte Kristallisation von Diastereomeren.[17] Eleganter ist die chromatographische Diastereomerentrennung, bei der aus einem racemischen Gemisch mit einem optisch aktiven Hilfsstoff Diastereomere gebildet und diese an einer optisch inaktiven stationären Phase (z.B. Kieselgel, Al_2O_3) getrennt werden; nach Abspaltung des Hilfsstoffes erhält man die reinen Enantiomere.[18,19] Eine sinnvolle Weiterentwicklung stellt die Verwendung von optisch aktiven stationären Phasen dar, die mit den Racematen kurzzeitig diastereomere Aggregate bilden, deren unterschiedliche Stabilitäten zu verschiedenen Retentionszeiten führen und somit eine Trennung erlauben. Die jüngsten Entwicklungen auf diesem Gebiet zeigen, daß chromatographische Trennmethoden sehr vielversprechend sind.[8,20] Zur direkten chromatographischen Racematspaltung können alle Molekülwechselwirkungen ausgenützt werden, sofern die Assoziation schnell und reversibel verläuft, z.B. Wasserstoffbrückenbindungen,[21] Dipol-Dipol-Wechselwirkungen,[22] Charge-Transfer-Wechselwirkungen[23] oder auch σ-Donor-π-Acceptor-Bindungen zwischen racemischen, nucleophilen Substraten und einem optisch aktiven, elektrophilen Metallkomplex (Komplexierungschromatographie).[24]

Effektiver als die Racematspaltung ist die enantioselektive Synthese durch den Einsatz von chiralen Reagenzien,[25] die aus prochiralen Vorstufen optisch aktive Verbindungen hoher Enantiomerenreinheit erzeugen. Die Krönung dieses Syntheseprinzips ist die enantioselektive Katalyse, bei der, analog zur enzymatischen Synthese, mit Hilfe katalytisch und damit multi-

plikativ wirkender minimaler Mengen eines chiralgebauten Reaktionssystems, prochirale Moleküle zu beliebig großen Mengen optisch aktiver Endprodukte aufgebaut werden.[26-28] Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von L-Dopa,[29,30] das durch enantioselektive katalytische Hydrierung einer achiralen Vorstufe in über 90%iger Enantiomerenreinheit hergestellt wird. Hierzu mußte aber eine große Zahl von chiralen Liganden für den Katalysator synthetisiert und getestet werden. Bei der Hydrierung anderer, selbst strukturell verwandter Verbindungen, geht die Enantiomerenausbeute oft stark zurück. Wie in der Natur (Enzym/Substrat) ist auch hier die optimale Wechselwirkung "maßgeschneidert".

Eine weitere Möglichkeit, um zu optisch aktiven Verbindungen zu gelangen, besteht darin, daß man bereits optisch aktive Ausgangsstoffe wählt. Die Natur bietet viele Synthesebausteine (Hydroxysäuren, Aminosäuren, Zucker) in hoher Enantiomerenreinheit an (chiral pool).[31] Diese Synthesestrategie erfordert daher weder Racematspaltung noch die Verwendung von chiralen Hilfsstoffen. Da die relativen Konfigurationen neu entstehender Asymmetriezentren vielfältig steuerbar sind, lassen sich um das chirale Ausgangsmolekül beliebige Produkte hoher Enantiomerenreinheit aufbauen. Bei polyfunktionellen Ausgangsderivaten erfordern diese "chiral pool"-Synthesen allerdings eine wohlüberlegte Schutzgruppentechnik. Außerdem sind die Naturprodukte nicht immer enantiomerenrein (z.B. Ethyllactat, Äpfelsäure) erhältlich.

II. PROBLEMSTELLUNG

Racemische cyclische Ether lassen sich ohne Derivatisierung, nach der Methode von Schurig et al,[32] durch Komplexierungsgaschromatographie an elektrophilen, chiralen Metallkomplexen trennen. Als stationäre, chirale Trennphasen wurden bisher nur die Nickel(II)-[32,33] oder Mangan(II)-Chelate[34] von perfluoracylierten Campherderivaten verwendet.

In dieser Arbeit sollen nun neue chirale Nickel(II)-Komplexe für die Komplexierungsgaschromatographie synthetisiert und getestet werden. Als Testsubstrate werden verschiedene racemische Oxirane sowie 2-Methyloxetan, 2-Methyltetrahydrofuran und 2-Methyltetrahydropyran verwendet. Durch die schrittweise Änderung struktureller Parameter der chiralen Liganden und der Substrate lassen sich die ermittelten thermodynamischen Daten vergleichen, wodurch ein Einblick in die Natur der enantioselektiven Wechselwirkung (chiral recognition) gewonnen werden soll. Die neuen Trennphasen sollen außerdem zur Enantiomerentrennung von Spiroketalen eingesetzt werden. Spiroketale sind in der Natur weit verbreitet; sie werden von zahlreichen Insekten als chemische Signalstoffe (Pheromone)[35] verwendet.

Ferner soll eine von Schurig et al postulierte Quadrantenregel,[33] die die Absolutkonfiguration der getrennten Enantiomere mit dem Retentionsverhalten korreliert, anhand der obengenannten Substrate getestet bzw. verifiziert werden. Dazu werden die optisch aktiven Ether (Oxirane, etc.) mit definierter Absolutkonfiguration synthetisiert. Da einige End- bzw. Zwischenprodukte dieser Synthesen als chirale Bausteine für Pheromon-

synthesen benützt werden, sollte die Enantiomerenreinheit einen Wert in der Nähe von 100% erreichen. Die direkte Bestimmung der Enantiomerenreinheit der dargestellten Ether ließ außerdem wertvolle Hinweise auf die Enantiomerenreinheit zahlreicher Zwischenverbindungen sowie auf die Reaktionsmechanismen erhoffen. Da sich die Enantiomerenreinheit einiger Ausgangssubstanzen an Chirasil-Val[36] bestimmen läßt, soll der stereochemische Verlauf ganzer Reaktionsfolgen überwacht werden. Einige der dargestellten optisch aktiven Oxirane sind in Thiirane zu überführen, um damit die Elutionsfolge mit der Absolutkonfiguration zu korrelieren.

Die Darstellung von Oxiranen hoher Enantiomerenreinheit, beispielsweise durch "chiral pool"-Synthesen, ist oft sehr aufwendig. Es besteht daher ein großes Interesse, optisch aktive Oxirane in einem Schritt aus den leicht zugänglichen Olefinen durch Epoxidation mit chiralen Reagenzien darzustellen.

In dieser Arbeit sollen daher auch neue chirale Molybdän(VI)-peroxo-Komplexe[37] für die enantioselektive Epoxidation prochiraler Olefine dargestellt werden. Die Selektivität und die präparative Verwertbarkeit dieser Systeme wird an zahlreichen Olefinen untersucht.

III ALLGEMEINER TEIL

1. Enantiomerentrennung cyclischer Ether durch Komplexierungsgaschromatographie an chiralen Nickel(II)-bis-β-diketonaten

1.1 Allgemeines

Als Komplexierungsgaschromatographie bezeichnet man die Technik, die die schnelle und reversible Koordination nucleophiler Substrate an elektrophile Metallverbindungen zur Trennung ausnutzt. Der Anfang dieser Methode geht auf die Trennung von isomeren Olefinen durch π-Komplexierung an Silbernitratphasen[38] zurück. In der Zwischenzeit wurden die Trennphasen derart verfeinert, daß sich Substrate mit kleinsten Strukturunterschieden, z.B. Konstitutions-, Konfigurations- oder Isotopen-Isomere,[39] trennen lassen.

Die Enantiomerentrennung mittels Komplexierungsgaschromatographie[32,40] ist sehr ausbaufähig, denn es ist eine Vielzahl von chiralen Trennkomplexen denkbar und fast alle racemischen Gemische besitzen eine nucleophile Funktion, z.B. ein Heteroatom der fünften und/oder sechsten Hauptgruppe oder eine Mehrfachbindung, die zu einer koordinativen Bindung befähigt ist.

In der Komplexierungschromatographie beruht die Enantiomerentrennung auf den unterschiedlichen Stabilitäten der kurzzeitig existierenden Metallkomplex-Substrat-Assoziate. Ein Maß dafür ist die Differenz der Komplexbildungskonstanten K bzw. der Freien Bildungsenthalpien $-\Delta G$. Auf Schurig et al[41] geht eine Methode zurück, die es anhand chromatographischer Daten erlaubt,

eine erhaltene Enantiomerentrennung thermodynamisch zu charakterisieren.

Mit Hilfe der Komplexierungschromatographie läßt sich ferner die Enantiomerenzusammensetzung und die Absolutkonfiguration der getrennten Antipoden (Quadrantenregel) exakt bestimmen.

Die GC-Methode ist dabei der herkömmlichen Methode zur Bestimmung der "optischen Reinheit" mittels Polarimetrie überlegen. Die Polarimetrie liefert oft unzuverlässige Werte, da der Drehwert nicht immer linear mit der tatsächlichen Enantiomerenzusammensetzung verläuft.[42] Außerdem benötigt man die Kenntnis des spezifischen Drehwerts des reinen Enantiomeren und sehr saubere Substanzen. Bei der chromatographischen Enantiomerentrennung an chiralen Metallkomplexen ist dagegen weder eine Isolierung noch die Reinigung oder Derivatisierung (!) notwendig; selbst geringste Mengen (10^{-8} g) in Substanzgemischen lassen sich sicher nachweisen.

Bei sehr kleinen Enantiomerenverunreinigungen (< 5%) versagt auch die ^{1}H-NMR-Technik zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit in chiralen Lösungsmitteln[43,44] oder durch Zugabe von chiralen Shift-Reagenzien,[45,46] während die GC-Methode sehr zuverlässige Werte liefert.

1.2 Darstellung der optisch aktiven Nickel(II)-bis-β-diketonate

Damit ein chiraler Metallkomplex für die gaschromatographische Enantiomerentrennung verwendbar wird, müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

der Komplex

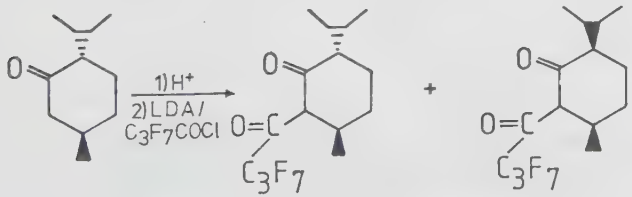
- muß koordinativ und elektronisch ungesättigt sein,

- muß eine schnelle und reversible Assoziation mit dem Substrat eingehen,
- soll einen optisch aktiven Liganden mit nahe am Metallzentrum liegenden Chiralitätszentren aufweisen,
- darf nicht flüchtig sein,
- soll thermisch stabil und oxidationsunempfindlich sein.

Für die Enantiomerentrennung von O-, S-, N-haltigen Substraten wurden bisher die Ni(II)- oder Mn(II)-Komplexe vom 3-Trifluoracetyl- bzw. 3-Heptafluorbutyrylcampherat verwendet.
Der Ersatz der Trifluoracetyl- durch die Heptafluorbutyrylgruppe erhöht die Enantiomerendifferenzierung der Trennphase beträchtlich.[33] Denselben Trend beobachtete man bei den chiralen Verschiebungsreagenzien in der ^{1}H-NMR-Spektroskopie.[47] Daher wurden in dieser Arbeit nur Heptafluorbutyrylderivate dargestellt.
Die bicyclischen Campher-β-diketone stellen sehr starre und sperrige Einheiten dar. Es erschien daher von Interesse, wie sich Metallkomplexe mit "konformativ beweglichen" Liganden als Trennphasen bei der Enantiomerentrennung verhalten. Deshalb wurden die β-Diketone von Cholestenon und der leicht zugänglichen und bereits optisch aktiven monocyclischen Terpenketone dargestellt. An diesen Systemen läßt sich außerdem der Einfluß der Art und Position der Chiralitätszentren auf die Enantiomerentrennung in idealer Weise ermitteln.
Um die Bedeutung der Ringgröße in bicyclischen Systemen zu studieren, wurden ferner die β-Diketone von Nopinon (4-Ring) und Methylthujon (3-Ring) synthetisiert.
Die chiralen β-Diketon-Liganden wurden durch Kondensation des

Enolat-Anions des Terpenketons (Steroids) mit Heptafluorbuttersäurechlorid analog der Whitesides-Methode[48] dargestellt. Entscheidend für diese Reaktion ist die Wahl der Base, die das Enolat-Anion erzeugt. Die Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) erlaubt die Enolatbildung unter sehr milden Reaktionsbedingungen (-20°C). Im Gegensatz zu anderen Basen (Na, NaH, $NaNH_2$) treten bei der Verwendung von LDA weniger Nebenreaktionen (Selbstkondensation, O-Acylierung) auf.[48] Die Reinigung der β-Diketone erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel; damit entfällt die umständliche Nachreinigung der Liganden über das Natriumsalz[49] oder über die Kupferverbindung.[47]
Die für diese Reaktionen benötigten chiralen Ketone sind teilweise kommerziell erhältliche Naturprodukte (Campher, Carvon, Cholestenon, Pulegon). Nopinon wurde aus β-Pinen durch $NaIO_4$/OsO_4-Einwirkung erhalten. 5R,2S-Menthon wird durch säurekatalysierte (verd. H_2SO_4) Epimerisierung[50,51] in ein Gemisch aus 5R,2S-Menthon und 5R,2R-Isomenthon überführt; dieses Gemisch aus Menthon/Isomenthon wird direkt acyliert (vgl. Schema 1). Durch wiederholte Chromatographie an Kieselgel lassen sich die Menthon-/Isomenthon-Liganden voneinander trennen.

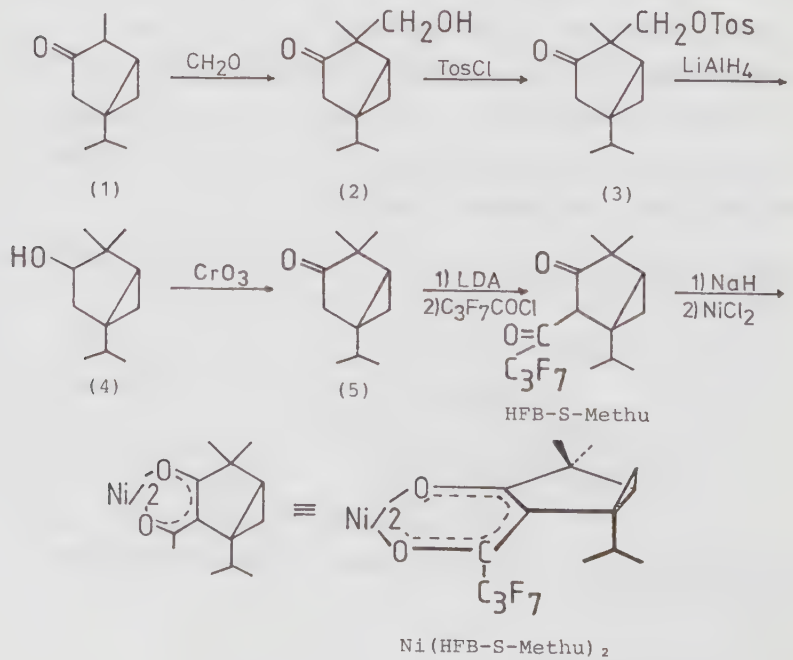
Schema 1: Synthese von HFB-5R,2S-Men und HFB-5R,2R-Isomen



HFB-5R,2S-Men HFB-5R,2R-Isomen

Thujon existiert ebenfalls in zwei diastereomeren Formen, die sich durch die Stellung der Methylgruppe an C-4 unterscheiden. Kommerziell erhältlich ist nur das Diastereomerengemisch aus Thujon/Isothujon. Um einen stereochemisch einheitlichen Metallkomplex zu synthetisieren, wird das Chiralitätszentrum an C-4, durch die Einführung einer Methylgruppe, zerstört.[52] Dazu wird das Thujon/Isothujon-Gemisch (1) in einer Aldolreaktion mit Formaldehyd in (2) überführt. Die Tosylierung (3), $LiAlH_4$-Reduktion (4) und die CrO_3-Oxidation liefert schließlich Methylthujon (5). Dadurch verläuft die Darstellung des β-Diketons ebenfalls einheitlich, da beim Methylthujon (5), im Gegensatz zum Thujon/Isothujon, nur noch an C-2 eine Acylierung möglich ist.

Schema 2: Synthese von Ni(HFB-S-Methu)$_2$

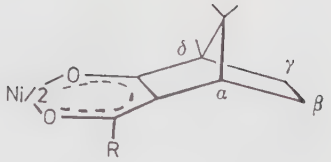


Die Heptafluorbutyrylketone werden anschließend mit NaH in die Natriumdiketonate überführt; diese ergeben direkt mit Nickelchlorid die gewünschten Komplexe (Abb. 1). Um Lösungsmittelspuren zu entfernen, werden die Nickelchelate [Ausnahme: $Ni(HFB\text{-}(+)\text{-}Chol)_2$] im Hochvakuum sublimiert. Die grünen Nickel-(II)-Komplexe sind thermisch stabil, sauerstoffunempfindlich und lösen sich in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Die Charakterisierung der Komplexe erfolgte durch die Massenspektren sowie durch die Elementaranalysen.

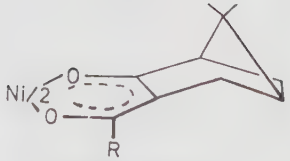
Die genaue Anordnung der Liganden um das Nickelatom konnte nicht ermittelt werden. Zwar wurden vom Carvon- und vom Isomenthonkomplex aus Hexan Kristalle erhalten, diese ließen sich bei der Röntgenstrukturanalyse jedoch nicht vermessen.

Bei der Bezeichnung der Absolutkonfiguration nach Cahn, Ingold und Prelog[53] stößt man beim Heptafluorbutyrylcarvonat auf eine Diskrepanz. Der Ligand erhält, ausgehend von S-Carvon, in der Ketoform die Bezeichnung 5S, in der Enolform hingegen 5R. Um derartige Unstimmigkeiten zu vermeiden, werden in dieser Arbeit die Liganden und die Komplexe entsprechend der Absolutkonfiguration der Ausgangsketone[54] bezeichnet:

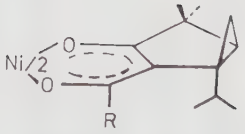
1R,4R-(+)-Campher	=	$Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$
1R,5S-(+)-Nopinon	=	$Ni(HFB\text{-}1R\text{-}Nop)_2$
1S,5S-(-)-Methylthujon	=	$Ni(HFB\text{-}S\text{-}Methu)_2$
5R,2S-(-)-Menthon	=	$Ni(HFB\text{-}5R,2S\text{-}Men)_2$
5R-(+)-Pulegon	=	$Ni(HFB\text{-}R\text{-}Pul)_2$
5R,2R-(+)-Isomenthon	=	$Ni(HFB\text{-}5R,2R\text{-}Isomen)_2$
(+)-4-Cholesten-3-on	=	$Ni(HFB\text{-}(+)\text{-}Chol)_2$
5S-(+)-Carvon	=	$Ni(HFB\text{-}S\text{-}Car)_2$



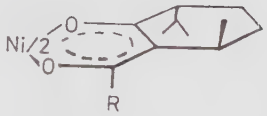
Ni(HFB-R-Cam)$_2$



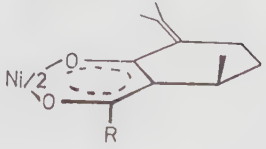
Ni(HFB-1R-Nop)$_2$



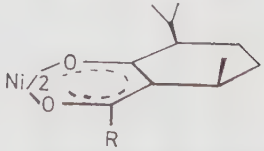
Ni(HFB-S-Methu)$_2$



Ni(HFB-5R,2S-Men)$_2$



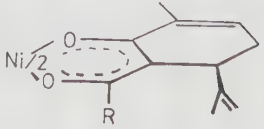
Ni(HFB-R-Pul)$_2$



Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$

Ni(HFB-(+)-Chol)$_2$

R = C_3F_7



Ni(HFB-S-Car)$_2$

Abb. 1: Übersicht der dargestellten Nickel(II)-bis-β-diketonate

1.3 Thermodynamische Parameter der chromatographischen Enantiomerentrennungen

Die Enantiomerentrennung nucleophiler Substrate an elektrophilen Metallkomplexen beruht auf den unterschiedlichen Stabilitäten der kurzzeitig gebildeten Metallkomplex-Substrat-Assoziate. Ein quantitatives Maß dafür stellt die Komplexierungskonstante K bzw. die Freie Bildungsenthalpie $-\Delta G$ dar. Durch Vergleich der unterschiedlichen Bildungsenthalpien sind Aussagen über die Differenzierungsfähigkeit einer chiralen stationären Phase möglich. Hierzu dient ein von Schurig et al[41] entwickeltes Konzept, das die Berechnung der Komplexierungskonstanten aus den Nettoretentionszeiten und der Chelatkonzentration erlaubt.
Dazu wird das Nettoretentionsverhältnis r_0 eines Substrats bezüglich eines inerten, nicht komplexierenden Standards (z.B. n-Octan) an einer komplexfreien stationären Phase (reines Squalan) bestimmt. Danach wird das Nettoretentionsverhältnis r eines Substrats an einer chiralen komplexierenden Phase (Komplex, Squalan) bezüglich desselben Standards (n-Octan) bestimmt. In der reinen Squalanphase ist nur die Verteilung zwischen mobiler und stationärer Phase als Trennprozeß wirksam. In der chiralen komplexierenden Phase kommt zu der Verteilung noch die reversible Assoziierung als weiteres Trennprinzip hinzu. Daraus ergibt sich ein Retentionszuwachs

$$R' = \frac{r - r_0}{r_0} \qquad (1)$$

Bei kleinen Komplexkonzentrationen (Aktivitätskoeffizient ≈ 1) entspricht der Retentionszuwachs dem Produkt aus Komplexbildungs-

konstante K und der molalen Komplexkonzentration m

$$R' = m\,K \qquad (2)$$

An einer chiralen Trennphase unterscheiden sich Enantiomere R/S durch die Bildung diastereomerer Assoziate mit verschiedenen Komplexierungskonstanten K_R und K_S. Ein Maß für das chirale Erkennen einer Trennphase ist das Verhältnis

$$\frac{K_S}{K_R} = \frac{R'_S}{R'_R} = \frac{r_S - r_0}{r_R - r_0} \qquad (3)$$

Mit Hilfe der thermodynamischen Beziehung

$$-\Delta G = RT \cdot \ln K \qquad (4)$$

ergibt sich aus dem Verhältnis der Komplexbildungskonstanten die Differenz der Freien Bildungsenthalpien der diastereomeren Assoziate

$$-\Delta G_S - (-\Delta G_R) = -\Delta_{S,R}\Delta G = RT \cdot \ln \frac{K_S}{K_R} = RT \cdot \ln \frac{r_S - r_0}{r_R - r_0} = RT \cdot \ln \frac{R'_S}{R'_R}$$

$-\Delta_{S,R}\Delta G$ ist ein quantitatives thermodynamisches Maß für die Enantiomerendifferenzierung eines chiralen Metallkomplexes in einer stationären Phase und ist direkt aus den Nettoretentionszeiten r_0 und r bestimmbar.

Mit den Nickel(II)-Chelaten wurden 0,05 m bzw. 0,15 m Squalanlösungen hergestellt und damit Nickelkapillaren belegt. Die nach der obenbeschriebenen Methode erhaltenen Daten sind in den folgenden Tabellen (Tab. 1 - 7) zusammengefaßt.

Tab. 1: Chromatographische und thermodynamische Daten der Assoziation von cyclischen Ethern an Ni(HFB-1R-Nop)$_2$ bei 60°C (m = 0,0549), Standard = n-Octan

Substrat	r_0	r	R'	$-\Delta_{S,R}\Delta G$ [kcal/Mol]	Elutions-folge der Enantiomere
Methyloxiran	0,040	0,099	1,477	-	-
Ethyloxiran	0,104	0,282	1,708	-	-
Isopropyloxiran	0,184	0,529 0,560	1,877 2,043	0,06	R vor S
tert-Butyloxiran	0,298	0,765 0,849	1,565 1,848	0,11	R vor S
sec-Butyloxiran (erythro)	0,484	1,231 1,409	1,542 1,911	0,14	2R,3R vor 2S,3S
sec-Butyloxiran (threo)	0,493	1,442 1,595	1,925 2,236	0,10	2R,3S vor 2S,3R
2-Ethyl-2-methyl-oxiran	0,169	0,377 0,421	1,231 1,492	0,13	R vor S
trans-2,3-Di-methyloxiran	0,069	0,149 0,160	1,157 1,323	0,09	2S,3S vor 2R,3R
cis-2,3-Dimethyl-oxiran	0,097	0,482	3,969	-	-
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,169	0,360 0,371	1,132 1,195	0,04	2R,3R vor 2S,3S
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,223	1,187 1,233	4,323 4,528	0,03	2R,3S vor 2S,3R
Trimethyloxiran	0,130	0,303 0,315	1,328 1,422	0,05	S vor R
2-Methyloxetan	0,162	4,385 6,462	26,066 38,886	0,26	R vor S
2-Methyltetra-hydrofuran	0,222	1,175 1,508	4,292 5,791	0,20	R vor S
2-Methyltetra-hydropyran	0,472	0,541	0,147	-	S vor R*

Tab. 2: Chromatographische und thermodynamische Daten der Assoziation von cyclischen Ethern an Ni(HFB-S-Methu)$_2$ bei 60°C (m = 0,0523), Standard = n-Octan

Substrat	r_0	r	R'	$-\Delta_{S,R}\Delta G$ [kcal/Mol]	Elutions-folge der Enantiomere
Methyloxiran	0,040	0,223 0,340	4,564 7,506	0,33	S vor R
Ethyloxiran	0,104	0,624 0,965	5,0 8,277	0,33	S vor R
Isopropyloxiran	0,184	1,040 1,579	4,655 7,580	0,32	S vor R
tert-Butyloxiran	0,298	1,073 1,483	2,599 3,975	0,28	S vor R
sec-Butyloxiran (erythro)	0,484	1,833 2,368	2,788 3,894	0,22	2S,3S vor 2R,3R
sec-Butyloxiran (threo)	0,493	2,997 4,731	5,079 8,596	0,35	2S,3R vor 2R,3S
2-Ethyl-2-methyl-oxiran	0,169	0,584 0,692	2,453 3,097	0,15	S vor R
trans-2,3-Di-methyloxiran	0,069	0,230 0,314	2,330 3,548	0,28	2S,3S vor 2R,3R
cis-2,3-Dimethyl-oxiran	0,097	0,689	6,107	-	-
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,169	0,461 0,550	1,725 2,257	0,18	2S,3S vor 2R,3R
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,223	1,509 1,538	5,765 5,899	0,02	2R,3S vor 2S,3R
Trimethyloxiran	0,130	0,367 0,383	1,825 1,947	0,04	S vor R
2-Methyloxetan	0,162	7,752 12,644	46,854 77,051	0,33	S vor R
2-Methyltetra-hydrofuran	0,222	1,0 1,027	3,505 3,624	0,02	S vor R
2-Methyltetra-hydropyran	0,472	0,576	0,220	-	-

Tab. 3: Chromatographische und thermodynamische Daten der Assoziation von cyclischen Ethern an Ni(HFB-5R,2S-Men)$_2$ bei 60°C (m = 0,149), Standard = n-Octan

Substrat	r_0	r	R'	$-\Delta_{S,R}\Delta G$ [kcal/Mol]	Elutionsfolge der Enantiomere
Methyloxiran	0,040	0,145	2,630	-	-
Ethyloxiran	0,104	0,356	2,423	-	-
Isopropyloxiran	0,184	0,487	1,644	-	-
tert-Butyloxiran	0,298	0,585 0,619	0,964 1,078	0,07	R vor S
sec-Butyloxiran (erythro)	0,484	1,129	1,333	-	-
sec-Butyloxiran (threo)	0,493	1,322	1,682	-	-
2-Ethyl-2-methyloxiran	0,169	0,274 0,277	0,620 0,641	0,02	-
trans-2,3-Dimethyloxiran	0,069	0,111 0,131	0,604 0,894	0,26	2S,3S vor 2R,3R
cis-2,3-Dimethyloxiran	0,097	0,612	5,304	-	-
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,169	0,234 0,254	0,385 0,503	0,18	2S,3S vor 2R,3R
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,223	1,056 1,087	3,737 3,875	0,02	-
Trimethyloxiran	0,130	0,203 0,220	0,564 0,689	0,13	-
2-Methyloxetan	0,162	2,456 3,603	14,160 21,241	0,27	S vor R
2-Methyltetrahydrofuran	0,222	0,478 0,580	1,154 1,611	0,22	S vor R
2-Methyltetrahydropyran	0,472	0,507	0,075	-	-

Tab. 4: Chromatographische und thermodynamische Daten der Assoziation von cyclischen Ethern an Ni(HFB-R-Pul)$_2$ bei 60°C (m = 0,148), Standard = n-Octan

Substrat	r_0	r	R'	$-\Delta_{S,R}\Delta G$ [kcal/Mol]	Elutionsfolge der Enantiomere
Methyloxiran	0,040	0,066 0,078	0,650 0,948	0,25	S vor R
Ethyloxiran	0,104	0,168 0,189	0,611 0,821	0,20	S vor R
Isopropyloxiran	0,184	0,287 0,306	0,561 0,665	0,11	S vor R
tert-Butyloxiran	0,298	0,403 0,454	0,351 0,523	0,26	R vor S
sec-Butyloxiran (erythro)	0,484	1,81 1,86	2,7 2,8	0,03	-
sec-Butyloxiran (threo)	0,493	1,86 1,96	2,8 3,0	0,05	-
2-Ethyl-2-methyloxiran	0,169	0,203	0,199	-	-
trans-2,3-Dimethyloxiran	0,069	0,085 0,102	0,225 0,485	0,51	2S,3S vor 2R,3R
cis-2,3-Dimethyloxiran	0,097	0,192	0,976	-	-
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,169	0,195 0,213	0,155 0,261	0,34	-
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,223	0,404	0,812	-	-
Trimethyloxiran	0,130	0,160	0,229	-	-
2-Methyloxetan	0,162	0,707 0,819	3,364 4,059	0,12	S vor R
2-Methyltetrahydrofuran	0,222	0,296	0,335	-	-
2-Methyltetrahydropyran	0,472	0,493	0,044	-	-

Tab. 5: Chromatographische und thermodynamische Daten der Assoziation von cyclischen Ethern Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$ bei 60°C (m = 0,149), Standard = n-Octan

Substrat	r_0	r	R'	$-\Delta_{S,R}\Delta G$ [kcal/Mol]	Elutions-folge der Enantiomere
Methyloxiran	0,040	0,142 0,182	2,543 3,555	0,22	S vor R
Ethyloxiran	0,104	0,302 0,456	1,904 3,388	0,38	S vor R
Isopropyloxiran	0,184	0,381 0,658	1,072 2,575	0,58	S vor R
tert-Butyloxiran	0,298	0,486 0,710	0,630 1,382	0,52	S vor R
sec-Butyloxiran (erythro)	0,484	0,893 1,124	0,845 1,323	0,30	-
sec-Butyloxiran (threo)	0,493	1,063 2,003	1,157 3,065	0,64	-
2-Ethyl-2-methyl-oxiran	0,169	0,248	0,469	-	-
trans-2,3-Di-methyloxiran	0,069	0,119 0,196	0,725 1,837	0,62	2S,3S vor 2R,3R
cis-2,3-Dimethyl-oxiran	0,097	0,383	2,436	-	-
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,169	0,248 0,370	0,469 1,190	0,61	2S,3S vor 2R,3R
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,223	0,693 0,757	2,109 2,394	0,08	2S,3R vor 2R,3S
Trimethyloxiran	0,130	0,218	0,679	-	-
2-Methyloxetan	0,162	1,992 2,704	11,295 15,691	0,22	S vor R
2-Methyltetra-hydrofuran	0,222	0,444	0,998	-	-
2-Methyltetra-hydropyran	0,472	0,512	0,085	-	-

Tab. 6: Chromatographische und thermodynamische Daten der Assoziation von cyclischen Ethern an Ni(HFB-(+)-Chol)$_2$ bei 60°C (m = 0,134), Standard = n-Octan

Substrat	r_0	r	R'	$-\Delta_{S,R}\Delta G$ [kcal/Mol]	Elutionsfolge der Enantiomere
Methyloxiran	0,040	0,124	2,096	-	-
Ethyloxiran	0,104	0,355	2,433	-	-
Isopropyloxiran	0,184	0,527	1,866	-	-
tert-Butyloxiran	0,298	0,747	1,506	-	-
sec-Butyloxiran (erythro)	0,484	1,223	1,526	-	-
sec-Butyloxiran (threo)	0,493	1,369	1,776	-	-
2-Ethyl-2-methyloxiran	0,169	0,289	0,707	-	-
trans-2,3-Dimethyloxiran	0,069	0,130	0,885	-	-
cis-2,3-Dimethyloxiran	0,097	0,574	4,918	-	-
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,169	0,291	0,724	-	-
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,223	1,300	4,831	-	-
Trimethyloxiran	0,130	0,290	1,232	-	-
2-Methyloxetan	0,162	3,911	22,145	-	-
2-Methyltetrahydrofuran	0,222	0,876	2,940	-	-
2-Methyltetrahydropyran	0,472	0,563 0,582	0,190 0,232	0,12	S vor R

Tab. 7: Chromatographische und thermodynamische Daten der Assoziation von cyclischen Ethern an Ni(HFB-S-Car)$_2$ bei 60°C (m = 0,149), Standard = n-Octan

Substrat	r_0	r	R'	$-\Delta_{S,R}\Delta G$ [kcal/Mol]	Elutionsfolge der Enantiomere
Methyloxiran	0,040	0,157 0,169	2,93 3,23	0,07	S vor R
Ethyloxiran	0,104	0,384 0,531	2,69 4,11	0,28	S vor R
Isopropyloxiran	0,184	0,616 0,948	2,35 4,15	0,38	S vor R
tert-Butyloxiran	0,298	0,784 1,044	1,63 2,50	0,28	S vor R
sec-Butyloxiran (erythro)	0,484	1,405 2,000	1,903 3,132	0,33	2S,3S vor 2R,3R
sec-Butyloxiran (threo)	0,493	1,818 3,092	2,688 5,272	0,45	2S,3R vor 2R,3S
2-Ethyl-2-methyloxiran	0,169	0,334 0,355	0,98 1,10	0,08	-
trans-2,3-Dimethyloxiran	0,069	0,156 0,176	1,26 1,55	0,14	2S,3S vor 2R,3R
cis-2,3-Dimethyloxiran	0,097	0,471	3,86	-	-
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,169	0,320 0,362	0,89 1,14	0,16	-
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	0,223	1,121 1,148	4,03 4,15	0,02	-
Trimethyloxiran	0,130	0,272	1,09	-	-
2-Methyloxetan	0,162	5,325 6,913	31,87 41,67	0,18	S vor R
2-Methyltetrahydrofuran	0,222	0,913 0,956	3,11 3,31	0,04	-
2-Methyltetrahydropyran	0,472	0,581	0,23	-	-

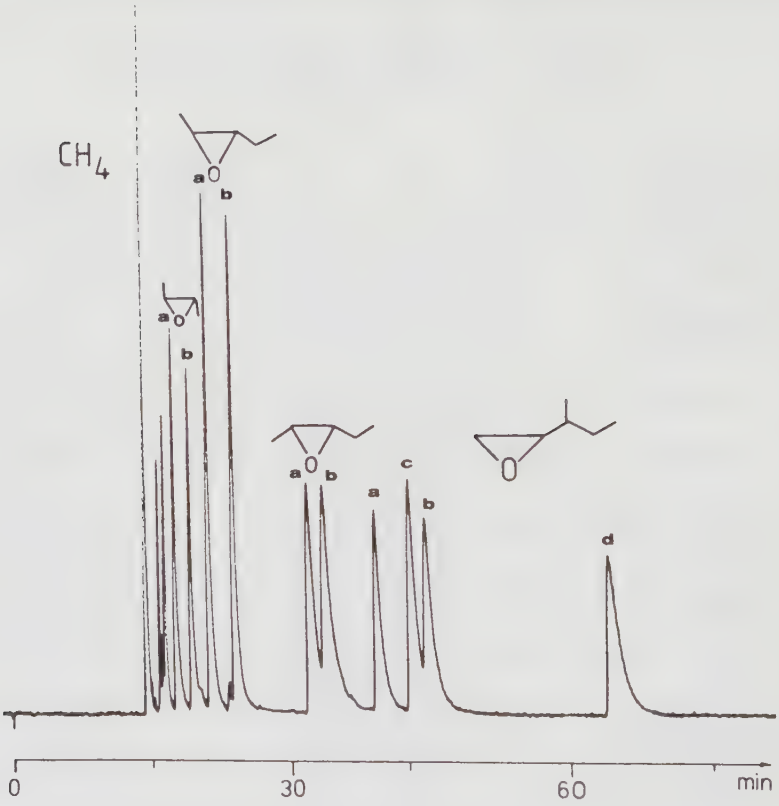


Abb. 2: Enantiomerentrennung von trans-2,3-Dimethyloxiran (a=2S,3S, b=2R,3R), trans-2-Ethyl-3-methyloxiran (a=2S,3S, b=2R,3R), cis-2-Ethyl-3-methyloxiran (a=2S,3R, b=2R,3S), sec-Butyloxiran (erythro=a,b) und sec-Butyloxiran (threo=c,d) durch Komplexierungschromatographie an Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$ (0,15 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 1,9 ml/min N_2.

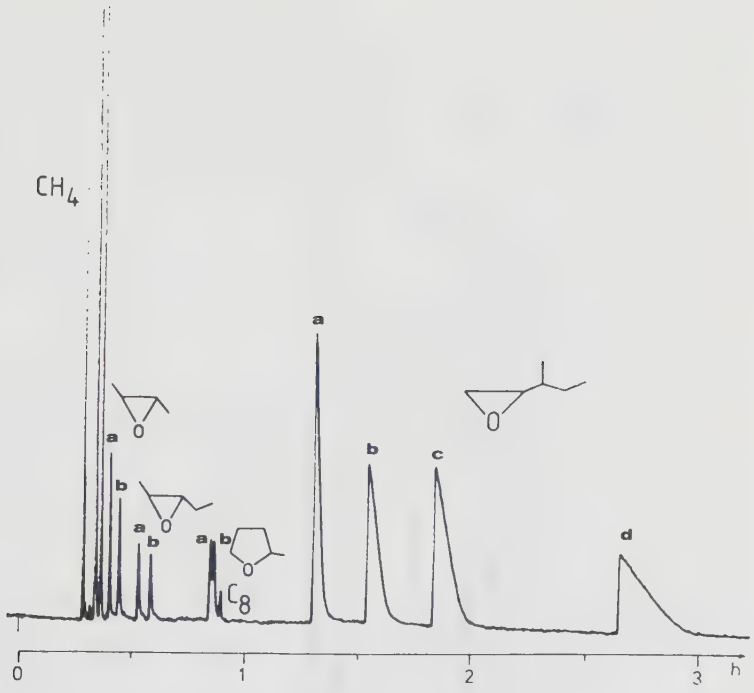


Abb. 3: Enantiomerentrennung von trans-2,3-Dimethyloxiran (a=2S,3S, b=2R,3R), trans-2-Ethyl-3-methyloxiran (a=2S,3S, b=2R,3R), 2-Methyltetrahydrofuran (a=S, b=R), sec-Butyloxiran (erythro, a=2S,3S, b=2R,3R) und sec-Butyloxiran (threo, c=2S,3R, d=2R,3S) an Ni(HFB-S-Methu)$_2$ (0,05 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 2,5 ml/min N_2.

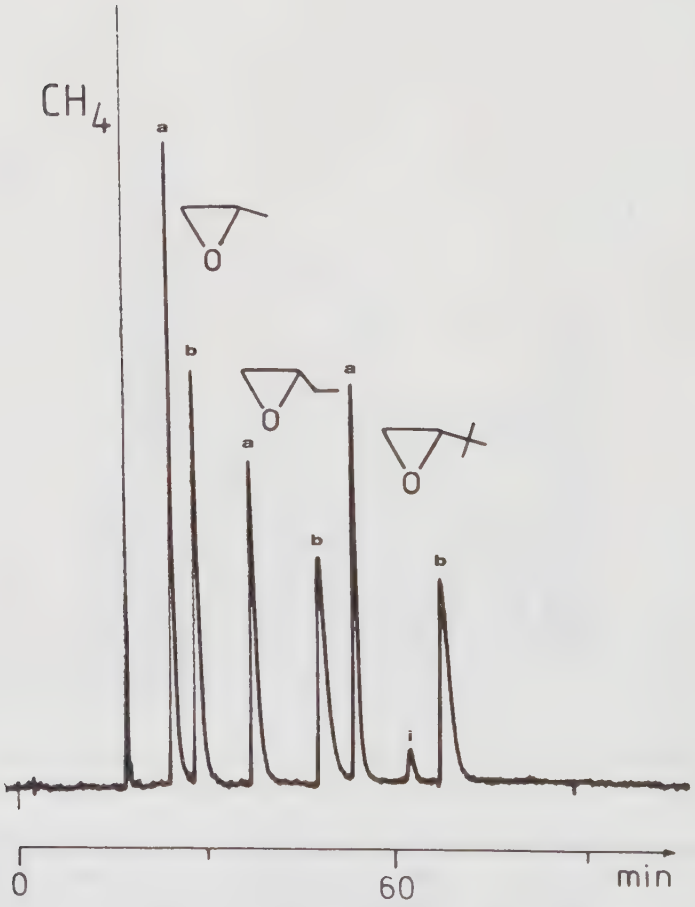


Abb. 4: Enantiomerentrennung von Methyloxiran (a=S, b=R), Ethyloxiran (a=S, b=R) und tert-Butyloxiran (a=S, b=R) durch Komplexierungsgaschromatographie an Ni(HFB-S-Methu)$_2$ (0,05 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 2,5 ml/min N_2.

1.3.1 Diskussion der Ergebnisse

Mit Hilfe der dargestellten chiralen Metallchelate ist die gaschromatographische Enantiomerentrennung der cyclischen Ether möglich. Als außerordentlich effektive Trennphasen erwiesen sich der Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$- und der Ni(HFB-S-Methu)$_2$-Komplex (vgl. Abb. 2 - 4). Da die genaue Struktur der Metallchelate nicht bekannt ist, sind bei der Betrachtung der Trennwirkung der einzelnen Komplexe nur qualitative Aussagen möglich.

In der Reihe der monocylcischen Liganden (HFB-5R,2S-Men bis HFB-S-Car) zeigen HFB-(+)-Chol und HFB-5R,2S-Men bezüglich der Enantiomerendifferenzierung die schlechtesten Resultate. HFB-(+)-Chol besitzt zwar mehrere Chiralitätszentren, in bezug auf das Zentralatom ist aber bereits das erste asymmetrische C-Atom sehr weit entfernt (β-ständig zur Perfluoracylgruppe). Das bedeutet, die enantiomerendifferenzierende Erkennungsstelle ist bei kleinen komplexierenden Substraten (Oxiranen) zu weit entfernt, nur bei großen und sperrigen Molekülen, wie z.B. 2-Methyltetrahydropyran, kommt es zu einer Wechselwirkung mit dem β-ständigen Asymmetriezentrum ("Schloß-Schlüssel"-Beziehung). Die anderen vier Liganden der monocyclischen Reihe besitzen die gleiche Struktureinheit: das cyclische Grundgerüst ist in der α- und δ-Position mit einer Methyl- bzw. Isopropylgruppe substituiert. Eine große Gruppe (Isopropenylrest) in der α-Position erhöht die Enantiomerendifferenzierung eines Komplexes; dies wird beim Vergleich von Ni(HFB-R-Pul)$_2$ und Ni(HFB-S-Car)$_2$ deutlich. Ungeklärt ist allerdings, warum der Ni(HFB-R-Pul)$_2$-Komplex , dessen Liganden nur Methylgruppen in der α-Position besitzen, mit allen Substraten die geringste

Wechselwirkung ergibt; vermutlich spielen hier elektronische Effekte (Doppelbindungen) der Pulegonliganden eine Rolle. Hydriert man formal den HFB-R-Pul-Liganden, so erhält man HFB-5R,2S-Men und HFB-5R,2R-Isomen. An diesen beiden Verbindungen kann der zusätzliche Einfluß eines zweiten Chiralitätszentrums ermittelt werden. Beim Vergleich der beiden Liganden wird deutlich, daß die bezüglich der Methylgruppe (C-α) cisständige Isopropylgruppe am Asymmetriezentrum C-δ (HFB-5R,2R-Isomen) das chirale Erkennen beträchtlich erhöht. Eine transständige Isopropylgruppe am C-δ (HFB-5R,2S-Men) führt hingegen zu einer schlechten Enantiomerendiskriminierung.
Aus der Tatsache, daß an Ni(HFB-5R,2S-Men)$_2$, Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$ und Ni(HFB-R-Pul)$_2$ S-konfigurierte Ether schneller eluiert werden (eine Ausnahme bildet das tert-Butyloxiran), kann gefolgert werden, daß in erster Linie das Asymmetriezentrum neben der Perfluoracylgruppe für das chirale Erkennen verantwortlich ist. Das Asymmetriezentrum in der δ-Position ist dagegen von untergeordneter Bedeutung.
Bei den bicyclischen Systemen läßt sich dieser Trend ebenfalls beobachten. HFB-Campher ist ein sehr effektiver Ligand,[34,49] denn er ist an der α- und δ-Position cis-substituiert (Brücke). Beim Ni(HFB-1R-Nop)$_2$-Chelat findet man zwar einen starken Retentionszuwachs, die Enantiomerendiskriminierung ist aber gering, weil sich die Chiralitätszentren der Liganden in β- und δ-Stellung befinden. Wie bei Ni(HFB-(+)-Chol)$_2$, so werden auch an Ni(HFB-1R-Nop)$_2$ konformativ flexible Substrate (2-Methyltetrahydrofuran) besser getrennt als beispielsweise Oxirane; daß racemische Oxirane aber dennoch in die Enantiomere ge-

trennt werden, ist wahrscheinlich auf den Substituenten an C-δ zurückzuführen. Erwartungsgemäß liefert der HFB-Methu-Ligand die besten Ergebnisse, da sich hier eine große Gruppe (Isopropylgruppe) in α-Position zum perfluoracylierten Rest befindet. Aus diesen Überlegungen läßt sich ableiten, daß ein formal hydrierter Carvonligand analog dem Isomenthonliganden oder eine an C_2 substituierte Thujonverbindung noch bessere Trenneigenschaften zeigen müßte.

Das Trennverhalten der einzelnen cyclischen Ether an den chiralen Trennphasen folgt keinem gemeinsamen Prinzip. Die einzige Regelmäßigkeit beobachtet man in der Reihe der monocyclischen Liganden, bei der die Komplexierungsstärke monosubstituierter Oxirane mit zunehmender Alkylsubstituentengröße abnimmt, d.h. der +I-Effekt der Alkylsubstituenten, der die Basizität und damit die Komplexierung erhöhen sollte, wird durch die sterischen Effekte übertroffen. Die chirale Erkennung hängt aber mit der Komplexierungsstärke in keiner Weise zusammen; jeder Komplex weist eigene charakteristische Trenneigenschaften auf.

Isopropyloxiran zeigt beispielsweise an Ni(HFB-S-Car)$_2$ und an Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$ sehr hohe $\Delta_{S,R}\Delta G$-Werte; beim Pulegonkomplex ist dagegen die Enantiomerenunterscheidung dieses Substrats relativ gering. Der $\Delta_{S,R}\Delta G$-Wert steigt aber beim tert-Butyloxiran wieder auf den doppelten Wert, unter gleichzeitiger Elutionsumkehr der Antipoden, an. Beim 2-Ethyl-2-methyloxiran ist der durch Komplexierung hervorgerufene Retentionszuwachs erwartungsgemäß schwächer als beim Methyl- oder Ethyloxiran, da die beiden geminalen Alkylgruppen die Annäherung des

Substrats an das Nickelatom behindern. Entgegen allen Erwartungen wird dieses Oxiran aber vom Ni(HFB-5R,2S-Men)$_2$- und vom Ni(HFB-1R-Nop)$_2$-Komplex in die Enantiomeren getrennt, obwohl die Trennung sowohl von Methyloxiran als auch von Ethyloxiran an beiden Nickelchelaten nicht gelingt. Für derartige Beobachtungen gibt es zur Zeit keine Erklärung.

Die Enantiomerendifferenzierung bei vicinal trans-ständig substituierten Oxiranen (trans-2,3-Dimethyloxiran, trans-2-Ethyl-3-methyloxiran) ist bei allen Metallchelaten recht gut. Führt man beim trans-2,3-Dimethyloxiran noch eine dritte Methylgruppe ein, so erhält man das Trimethyloxiran, das nur noch ein Chiralitätszentrum besitzt; das chirale Erkennen geht ausnahmslos bei allen Trennphasen stark zurück.

Chirale,cis-ständig substituierte Oxirane (z.B. cis-2-Ethyl-3-methyloxiran) besitzen entgegengesetzt konfigurierte Chiralitätszentren (heterochiral); die Enantiomerendiskriminierung ist an allen Trennphasen sehr klein. Infolge der geringen sterischen Hinderung werden cis-Oxirane aber sehr stark komplexiert.

2-Methyloxetan muß eine ideale Geometrie und eine starke Basizität besitzen, denn es wird an allen Nickelkomplexen am stärksten retardiert; die Enantiomerendifferenzierung von 2-Methyloxetan ist an den meisten Trennphasen [Ausnahme Ni(HFB-(+)-Chol)$_2$] ebenfalls recht groß.

Konformativ flexible Substrate (2-Methyltetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydropyran) zeigen infolge ihrer Größe und Sperrigkeit an allen Metallchelaten eine wesentlich geringere Wechselwirkung als 2-Methyloxetan; die Enantiomerentrennung gelingt am besten mit Komplexen, deren Liganden in β-Stellung ein Chiralitäts-

zentrum besitzen (HFB-1R-Nop, HFB-(+)-Chol) bzw. in der α- und δ-Position trans-substituiert sind (HFB-5R,2S-Men). Diese Betrachtungen lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

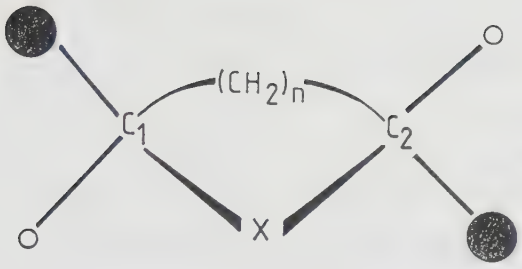
- Komplexe, deren Liganden am α-ständigen Chiralitätszentrum einen großen Alkylrest besitzen (HFB-S-Methu, HFB-S-Car) bzw. ein zusätzliches cis-substituiertes Asymmetriezentrum an C-δ aufweisen (HFB-5R,2R-Isomen), sind sehr effektive Trennphasen für die Enantiomerentrennung von racemischen Oxiranen und 2-Methyloxetan.
- Komplexe mit bicyclischen Liganden zeigen mit allen Substraten generell größere Wechselwirkungen als Komplexe mit monocyclischen Liganden; die Enantiomerendifferenzierung ist jedoch vergleichbar (HFB-5R,2R-Isomen, HFB-S-Methu).
- Die Enantiomerendifferenzierung ist bei monosubstituierten Oxiranen meistens groß, wenn sie mit einem sperrigen Alkylrest (Isopropyl-, tert-Butyl-, sec-Butyl-Rest) substituiert sind. Racemische homochirale Oxirane (trans-2,3-Dimethyloxiran, trans-2-Ethyl-3-methyloxiran) werden besser getrennt als heterochirale Oxirane (cis-2-Ethyl-3-methyloxiran).
- Komplexe, deren Liganden ein β-ständiges Chiralitätszentrum aufweisen (HFB-1R-Nop, HFB-(+)-Chol) oder in der α/δ-Position trans-substituiert sind (HFB-5R,2S-Men), ergeben infolge der geringeren sterischen Hinderung gute Trennphasen für große und sperrige Substrate (2-Methyltetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydropyran).
- Die Ergebnisse zeigen, daß selbst eine kleine Konfigurations- und/oder Konstitutionsänderung an den chiralen Liganden

einen großen Einfluß auf die Enantiomerendiskriminierung der Komplexe hat. Mit Hilfe der dargestellten Metallchelate gelingt die Enantiomerentrennung unterschiedlichst substituierter Oxirane, 2-Methyloxetan, 2-Methyltetrahydrofuran und 2-Methyltetrahydropyran. Vergleicht man die $\Delta_{S,R}\Delta G$-Werte der herkömmlichen Campherkomplexe[34,49] mit den Daten von Ni(HFB-S-Methu) oder Ni(HFB-5R,2R-Isomen), so wird deutlich, daß die neuen Metallchelate wesentlich bessere Trennphasen darstellen.

1.4 Korrelation der Absolutkonfiguration mit der Elutionsreihenfolge cyclischer Ether

Bei der Analyse einer unbekannten, optisch aktiven Probe interessiert neben der Enantiomerenzusammensetzung auch die Absolutkonfiguration des überschüssigen Antipoden. Oft läßt sich die Absolutkonfiguration durch das Vorzeichen des Drehwertes ermitteln. Bei extrem kleinen Probemengen, beispielsweise bei Spurenanalysen oder bei den Epoxidationsversuchen mit Molybdänkomplexen (vgl. Kap. 3.), ist die Bestimmung der Absolutkonfiguration neben der Enantiomerenreinheit nur durch die GC-Methode möglich.

An (HFB-R-Cam)-Komplexen werden R-Methyl- und 2R,3R-Dimethyloxiran vor den S-Enantiomeren eluiert. Dies führte zur Formulierung einer Quadrantenregel,[33] die die enantiospezifische Ligand-Metall-Koordinationswechselwirkung zur Korrelation der Absolutkonfiguration mit dem Elutionsverhalten ausnutzt. Für (HFB-R-Cam)-Chelate mit S-Methyloxiran als Bezugssubstanz gilt:



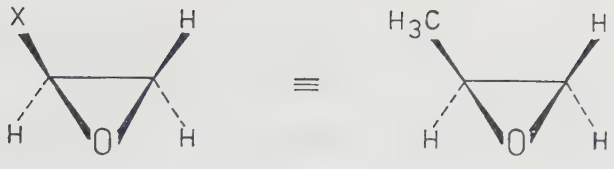
Blickt man vom Donorheteroatom (X) in Richtung der C_1-$(CH_2)_n$-C_2-Bindung, so ist die absolute Konfiguration des später eluierenden Enantiomeren diejenige, in der die stärker raumerfüllende(n) Gruppe(n) links oben an C_1 und/oder rechts unten an C_2 steht (stehen). Das bedeutet, kennt man die Elutionsfolge eines Antipoden mit definierter Absolutkonfiguration an einer beliebigen Trennphase, so kann die Elutionsreihenfolge anderer cyclischer Ether vorhergesagt werden.

Um die Gültigkeit dieser empirischen Quadrantenregel zu verifizieren bzw. zu erweitern, wurde das Retentionsverhalten verschiedener cyclischer Ether mit optisch aktiven Proben überprüft. Die Absolutkonfiguration der optisch aktiven Substrate wurde durch stereochemisch eindeutige Synthesen (vgl. Kap. 2.) festgelegt. Die Ergebnisse an (HFB-R-Cam)-Komplexen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tab. 8: Elutionsfolge der Enantiomere an (HFB-R-Cam)-Chelaten

Methyloxiran	R vor S
Ethyloxiran	R vor S
Isopropyloxiran[55]	R vor S
tert-Butyloxiran	R vor S
sec-Butyloxiran (erythro)[55]	2R,3R vor 2S,3S
sec-Butyloxiran (threo)[55]	2R,3S vor 2S,3R
trans-2,3-Dimethyloxiran	2R,3R vor 2S,3S
2-Ethyl-2-methyloxiran	S vor R
Trimethyloxiran	R vor S
Chlormethyloxiran	S vor R
trans-2-Ethyl-3-methyloxiran	2R,3R vor 2S,3S
cis-2-Ethyl-3-methyloxiran	2R,3S vor 2S,3R
2,2'-Dioxiran[56]	2S,2'S vor 2R,2'R
2-Methyloxetan[57]	R vor S
2-Methyltetrahydrofuran	S vor R
2-Methyltetrahydropyran	S vor R

Mit Ausnahme von 2-Ethyl-2-methyloxiran gehorchen alle getesteten Oxirane (n = 0) und 2-Methyloxetan (n = 1) der Quadrantenregel; stets wird der S-Antipode stärker retardiert. Die scheinbare Diskrepanz bei Chlormethyloxiran und 2,2'-Dioxiran beruht auf der Prioritätenreihenfolge bei der Bezeichnung der Absolutkonfiguration nach den Cahn-, Ingold- und Prelog-Regeln.[53] R-Chlormethyloxiran und 2R,2'R-Dioxiran besitzen dieselbe Absolutkonfiguration wie z.B. S-Methyloxiran und werden dementsprechend auch stärker retardiert.



X = CH_2Cl

X =

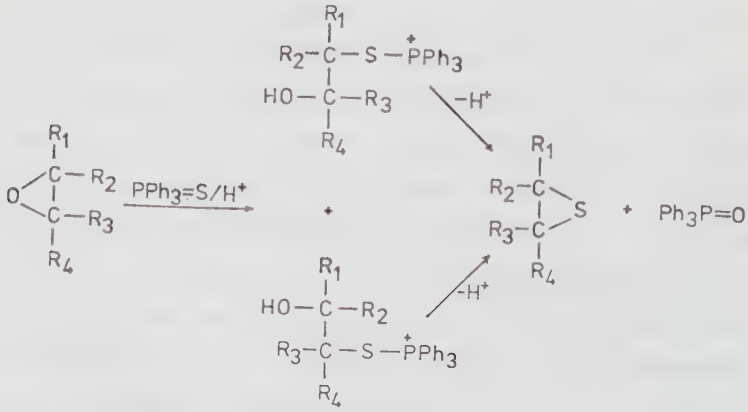
Bei Oxiranen, die wenigstens ein monoalkylsubstituiertes Asymmetriezentrum besitzen, wird die Elutionsreihenfolge an (HFB-R-Cam)-Komplexen durch die Absolutkonfiguration dieses Zentrums bestimmt. Weitere Asymmetriezentren, z.B. in der Seitenkette (sec-Butyloxiran), sind von untergeordneter Bedeutung. Beim cis-substituierten 2-Ethyl-3-methyloxiran liefert die Regel keine Aussage über die Elutionsreihenfolge. Zerlegt man das Molekül formal in Ethyl- und Methyloxiran, so scheint es, die Regel vorausgesetzt, als orientiere sich der Komplex nach der Ethylgruppe (2R vor 2S); dies steht allerdings im Widerspruch zu der Beobachtung, daß an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$[49] die chirale Erkennung von Ethyloxiran wesentlich schlechter ist als von Methyloxiran.

Bei größeren Ringen [2-Methyltetrahydrofuran (n = 2), 2-Methyltetrahydropyran (n = 3)] wird die Quadrantenregel ungültig; die Elutionsfolge kehrt sich um. Die Gründe hierfür sind bislang unbekannt. Wahrscheinlich spielen aber sterische Faktoren eine dominierende Rolle, denn die Regel wird nur bei extrem sperrigen Substraten ungültig. Diese sperrigen Substrate können dann nicht sehr tief in die enantiomerendifferenzierende Ligandensphäre des Komplexes eindringen ("Schloß-Schlüssel"-Beziehung). Das heißt, die Quadrantenregel benötigt zwei wei-

tere Parameter, nämlich den Alkylsubstitutionsgrad am Asymmetriezentrum und den Winkel C_1-X-C_2.

Von weiterem Interesse war daher, wie sich der Austausch des Sauerstoffes in Oxiranen gegen das sehr viel größere Schwefelatom (Vergrößerung des C_1-X-C_2-Winkels) auf das Retentionsverhalten auswirkt. Die Korrelation zwischen Absolutkonfiguration und dem Retentionsverhalten der Enantiomere wird durch Synthese eines optisch aktiven Antipoden erreicht. Hierzu wird der Sauerstoff in einer optisch angereicherten Oxiranprobe mit Triphenylphosphinsulfid unter Inversion gegen Schwefel[58] ausgetauscht (vgl. Schema 3). Die Reaktion verläuft, wie die Kaliumthiocyanat-Variante[59], mit kaum nachweisbarer Racemisierung (die maximale Racemisierung für Trimethyl-, trans-2,3-Dimethyl-, trans-2-Ethyl-3-methylthiiran beträgt 1%); die Reaktionsgeschwindigkeit ist jedoch wesentlich größer.

Schema 3: Überführung von Oxiranen in Thiirane



Die Reaktionen wurden im "head space"-Glas durchgeführt und die Substrate ohne Reinigung durch Komplexierungschromatographie untersucht. An Ni(HFB-R-Cam)$_2$ ergaben sich folgende Elutionsreihenfolgen:

Methylthiiran	R vor S
tert-Butylthiiran	S vor R
trans-2,3-Dimethylthiiran	2S,3S vor 2R,3R
Trimethylthiiran	S vor R
trans-2-Ethyl-3-methylthiiran	2S,3S vor 2R,3R
cis-2-Ethyl-3-methylthiiran	2S,3R vor 2R,3S

Die bereits früher festgestellten Ergebnisse mit Methylthiiran und trans-2,3-Dimethylthiiran[49] konnten damit bestätigt werden. Bis auf R-Methylthiiran ergaben stets die R-Antipoden der untersuchten Substrate eine größere Wechselwirkung mit der Trennphase. Auch hier scheint die geringe Eintauchtiefe des Substrats in die Ligandensphäre für die Umkehr der Quadrantenregel verantwortlich zu sein. Bei Cu(II)- und V(IV)-β-Diketonat-π-Akzeptor-Komplexen mit Sauerstoff- und Schwefel-Donor-Liganden diskutieren Drago et al[60,61] ebenfalls unterschiedliche Bindungscharakteristiken.

Vergleicht man das Retentionsverhalten der Enantiomere an den anderen Metallkomplexen (vgl. Tab. 1 - 6), so findet man bei Ni(HFB-3R,2S-Men)$_2$, Ni(HFB-R-Pul)$_2$ und Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$ ebenfalls gewisse Regelmäßigkeiten. Bei den drei Liganden ist die Methylgruppe gleich konfiguriert (Abb. 1). An Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$ werden stets die S-Antipoden der cyclischen Ether schneller eluiert; an Ni(HFB-R-Pul)$_2$ und an Ni(HFB-5R,2S-Men)$_2$

findet man bis auf tert-Butyloxiran (R vor S) dieselbe Elutionsfolge.

Bei den inversen Systemen (Methyl- gegen Isopropylgruppe vertauscht), also bei campheranalogen Liganden, bestimmt die Konfiguration der Isopropylgruppe die Elutionsfolge. HFB-1R-Nop besitzt dieselbe Konfiguration wie HFB-R-Cam; in den meisten Fällen wird auch der S-Antipode stärker retardiert. Beim HFB-S-Car und HFB-S-Methu-Liganden steht die Isopropenyl- (Isopropyl-)gruppe im Gegensatz zum Campher nach unten. An beiden Systemen zeigen erwartungsgemäß die R-Enantiomere eine stärkere Wechselwirkung.

$Ni(HFB\text{-}S\text{-}Methu)_2$ ist der einzige Komplex, bei dem alle getesteten Substrate die Quadrantenregel befolgen. Dies läßt sich damit erklären, daß die sterische Hinderung beim HFB-Methu-Liganden wesentlich geringer ist als beim HFB-R-Cam, daher können auch große und sperrige Substrate (z.B. 2-Ethyl-2-methyloxiran und 2-Methyltetrahydrofuran) weit in die enantiomerendifferenzierende Ligandensphäre eindringen.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei HFB-Cam, HFB-Nop, HFB-Methu und HFB-Car bestimmt die Konfiguration der Isopropylgruppe das Retentionsverhalten der Enantiomere. Bei den inversen Systemen (Methyl- gegen Isopropylgruppe vertauscht) steuert die Stellung der Methylgruppe die Elutionsreihenfolge.
- Die empirische Quadrantenregel gilt beim sterisch anspruchsvollen HFB-R-Cam-Liganden nur für 2-Methyloxetan, Methylthiiran und für Oxirane, die wenigstens ein monoalkylsubstituiertes Asymmetriezentrum besitzen. Die Regel ist abhängig vom Substi-

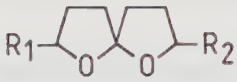
tutionsgrad der Oxirane, von der Größe des Heteroatoms und vom C_1-X-C_2-Winkel (Ringgröße).

- Bei sterisch weniger gehinderten Liganden (z.B. HFB-Methu) behält die Quadrantenregel auch bei sperrigen Substraten (2-Ethyl-2-methyloxiran, 2-Methyltetrahydrofuran) ihre Gültigkeit.
- Für den Mechanismus der chiralen Erkennung müssen daher neben der "Ein-Punkt"-Wechselwirkung[32] noch weitere Faktoren berücksichtigt werden, z.B. geometrische, sterische und elektronische Einflüsse der Substrate und Liganden. Erst dann ist es möglich, die exakte Elutionsreihenfolge auch für unbekannte cyclische Ether anhand von Regeln vorherzusagen.

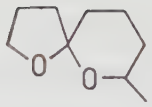
1.5 Darstellung und gaschromatographische Enantiomerentrennung von Spiroketalen

Spiroketale sind in der Natur als pflanzliche Inhaltsstoffe[62] und als Pheromonkomponenten von Insekten[35,63,64] weit verbreitet. Francke et al[65,66] identifizierten 2-Ethyl-1,6-dioxaspiro-[4,4]nonan (Chalcogran) (2) als Hauptkomponente im Aggregationspheromon des Fichtenborkenkäfers (Pityogenes chalcographus) und 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4,5]decan (4) als Hauptbestandteil im Abschreckpheromon der Kurzkopfwespe (Paravespula vulgaris).

Die Entdeckung von Chalcogran als Aggregationspheromon eines Forstschädlings löste im Hinblick auf einen umweltfreundlichen Pflanzenschutz ein sehr großes Interesse aus. Für Chalcogran gibt es daher in der Zwischenzeit ein halbes Dutzend Synthesen.[67-72]



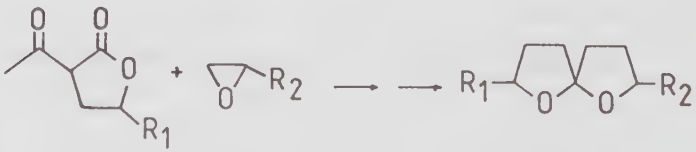
(1): $R_1 = R_2 = H$
(2): $R_1 = H\ R_2 = C_2H_5$
(3): $R_1 = R_2 = CH_3$



(4)

Um die chiroptischen Eigenschaften der Spiroketale (1 - 4) zu untersuchen, wurden die Verbindungen (2 - 4) in racemischer und optisch aktiver Form dargestellt. Die Synthese der Spiroketale (2, 3) erfolgte nach der Methode von Mori et al.[69] Die Alkylierung der Dianionen entsprechend substituierter α-Acetyl-γ-butyrolactone (5)[73] mit Oxiranen (6) (vgl. Schema 4) ergibt nach der Decarboxylierung direkt die gewünschten 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-Verbindungen. Durch diese Synthesestrategie konnte mit Hilfe von GC-Methoden (Chirasil-Val[36]/Komplexierungschromatographie) die Enantiomerenzusammensetzung der Ausgangsstoffe, der Zwischenprodukte (Oxirane) und der Endstufen (Spiroketale) überprüft werden.

Schema 4: Darstellung von 1,6-Dioxaspiro[4,4]-Verbindungen

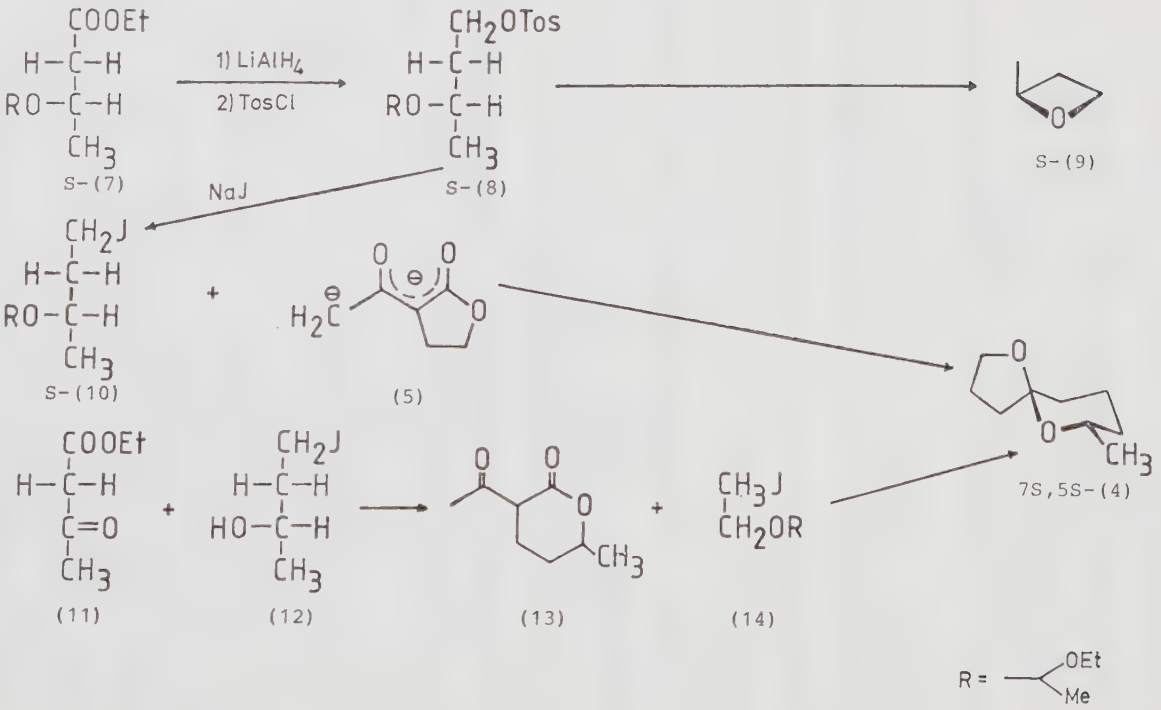


(5) (6)

Für die Darstellung von optisch aktivem Chalcogran (2) wurde Ethyloxiran hoher Enantiomerenreinheit benötigt. S-Ethyloxiran mit einer Enantiomerenreinheit von >99,5% [bestimmt an Ni(HFB-S-Car)$_2$] wurde dazu racemisierungsfrei durch Hofmann-Elimi-nierung aus R-2-Aminobutan-1-ol (ee >99,5%, bestimmt als TFA-Derivat an Chirasil-Val[74]) über das Trimethylammoniumhydroxid dargestellt (vgl. Kap. 2.1.1). Die Umsetzung von S-Ethyloxiran (6, $R_2 = C_2H_5$) mit α-Acetyl-γ-butyrolacton (5, $R_1 = H$) liefert praktisch racemisierungsfrei (maximale Racemisierung 0,5%) ein Gemisch aus E-(2) und Z-(2) (vgl. Abb. 6). 2S-(3) wurde auf analogem Weg aus α-Acetyl-γ-methyl-γ-butyrolacton (5, $R_1 = CH_3$) und S-Methyloxiran (6, $R_2 = CH_3$) (ee 96,0%) erhalten; S-Methyl-oxiran wurde aus S-Milchsäureethylester (ee 96,6%, bestimmt als PFp-Derivat an Chirasil-Val[74]) dargestellt (vgl. Kap. 2.2).

Wesentlich komplizierter gestaltete sich die Darstellung von optisch aktivem 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4,5]decan (4), da die entsprechenden chiralen Synthone hoher Enantiomeren-reinheit (vgl. Schema 5) nur schwer zugänglich sind. Wie aus Schema 5 ersichtlich, wurde 7S-(4), ausgehend von S-(1'Ethoxy-ethoxy)buttersäureethylester (7), synthetisiert; S-(7) ist durch Kettenverlängerung (vgl. Kap. 2.2) von S-Milchsäureethyl-ester (ee 96,6%) erhältlich. S-(7) wird durch $LiAlH_4$-Reduktion, Tosylierung, Abspaltung der Schutzgruppe und anschließender Cyclisierung in S-2-Methyloxetan (9) überführt. S-(9) zeigt an Mn(HFB-R-Cam)$_2$[34] eine Enantiomerenreinheit von 95,1%; die chiralen Vorläufer S-(7, 8, 10) weisen daher dieselbe Enantio-merenreinheit auf. Die Alkylierung von α-Acetyl-γ-butyrolacton (5) mit S-2-Methyloxetan (9) oder mit dem Tosylat S-(8) liefert

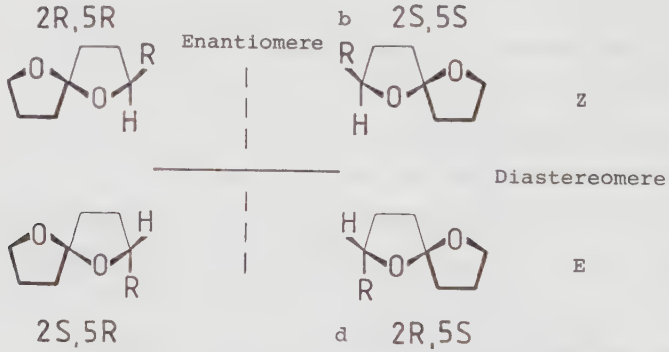
Schema 5: Synthese von 7S,5S-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4,5]decan



7S-(4) in sehr geringer Ausbeute. Die Umsetzung von (5) mit S-1-Jod-3(1'ethoxyethoxy)butan (10) und die anschließende Decarboxylierung ergeben in 34%iger Ausbeute 7S-(4), das eine Enantiomerenreinheit von >95% aufweist. Damit gelang erstmals die Synthese von optisch aktivem 7S-(4).[75] Vergleicht man die Enantiomerenreinheit des Zwischenprodukts S-(9) (ee 95,1%), der Ausgangsverbindung S-Milchsäureethylester (ee 96,6%) und des Endprodukts 7S-(4) (ee >95%), so stellt man fest, daß während der gesamten Reaktionsfolge keine Racemisierung auftritt (Meßfehler bei der ee-Bestimmung $\pm$1%).

Bei der gaschromatographischen Analyse von racemischem (4) an den chiralen Trennphasen $Mn(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$[34] bzw. $Ni(HFB\text{-}1R\text{-}Nop)_2$ wurde nur ein Enantiomerenpaar detektiert; dieses Ergebnis konnte durch die ^1H-, ^{13}C-NMR-Untersuchungen bestätigt werden. Auch bei einer inversen Synthesestrategie, nämlich der Alkylierung des Dianions von α-Acetyl-γ-methyl-δ-valerolacton (13) mit 1-Jod-2-(1'ethoxyethoxy)ethan (14), wurde nur ein Diastereomer von (4) gefunden. Das bedeutet, daß bei beiden Reaktionswegen nur ein Diastereomer gebildet wird bzw. unter den angewandten Bedingungen stabil ist. Diese Beobachtung läßt sich durch die starke konformative Stabilisierung der E-Konfiguration erklären, bei der die Methylgruppe in der äquatorialen Position steht, während das Sauerstoffatom des Nachbarrings die axiale Position besetzt (Anomerer Effekt);[76,77] die Absolutkonfiguration von optisch aktivem (4) ist demnach 7S,5S-(4). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch Francke et al,[78] die bei der Darstellung von (4) auf einem anderen Syntheseweg ebenfalls die bevorzugte Bildung eines Diastereomeren beobachteten. Anhand

von NMR-Untersuchungen wurde diesem Diastereomeren die E-Konfiguration zugeordnet. Das Z-Isomer von (4) konnte nur in minimalen Mengen durch GC-MS nachgewiesen werden. Zwei Jahre nach Abschluß dieser Untersuchungen berichteten Smith et al[79] ebenfalls über die Synthese von 7S-(4) aus S-Methyloxiran; die Diastereomeren-/Enantiomerenreinheit dieses Produkts ist jedoch wesentlich geringer.



Spiroketale sind stereochemisch interessante Verbindungen; entsprechend der Anzahl n ihrer Chiralitätszentren können sie in 2^n Konfigurationsisomeren auftreten. Bisher wurde nur über die gaschromatographische Trennung der Z- und E-Diastereomere von (2) und (4) berichtet,[65,80] nicht jedoch über deren weitere Trennung in die Enantiomerenpaare.

Die erste Trennung aller Konfigurationsisomere von (1), (2), (3)[81,82] gelang im Rahmen dieser Arbeit am Ni(HFB-R-Pul)$_2$-Komplex (vgl. Abb. 1). Aus dem Potential der verschiedensten Trennphasen (vgl. Kap. 1.2) erwies sich Ni(HFB-S-Car)$_2$ als wesentlich besserer Trennkomplex. Dies wird am Beispiel der Enantiomerentrennung von Oxeton (1) deutlich: an Ni(HFB-R-Pul)$_2$ (0,12 m

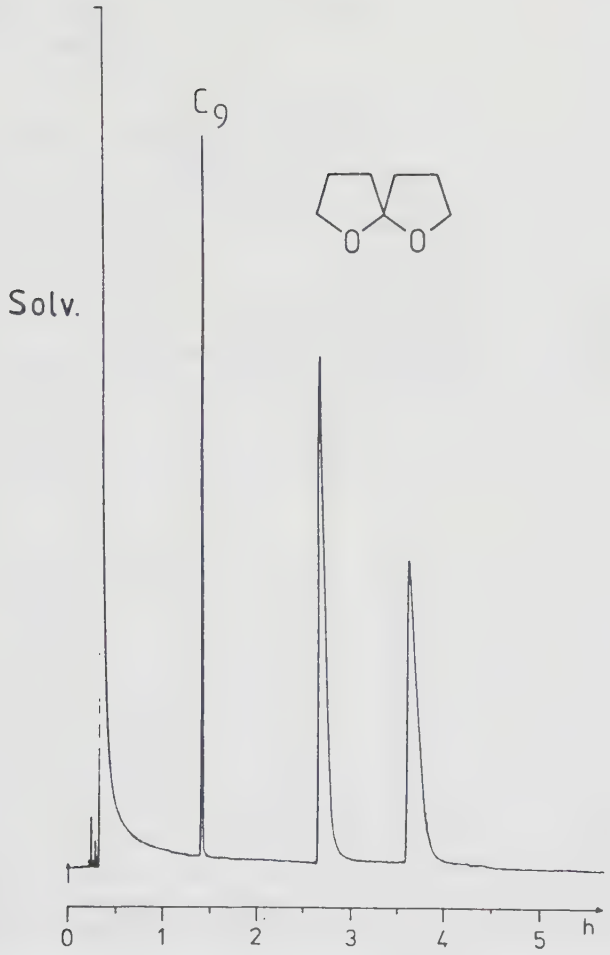


Abb. 5: Enantiomerentrennung von Oxeton (1) durch Komplexierungsgaschromatographie an Ni(HFB-S-Car)$_2$ (0,1 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 2,1 ml/min N_2.

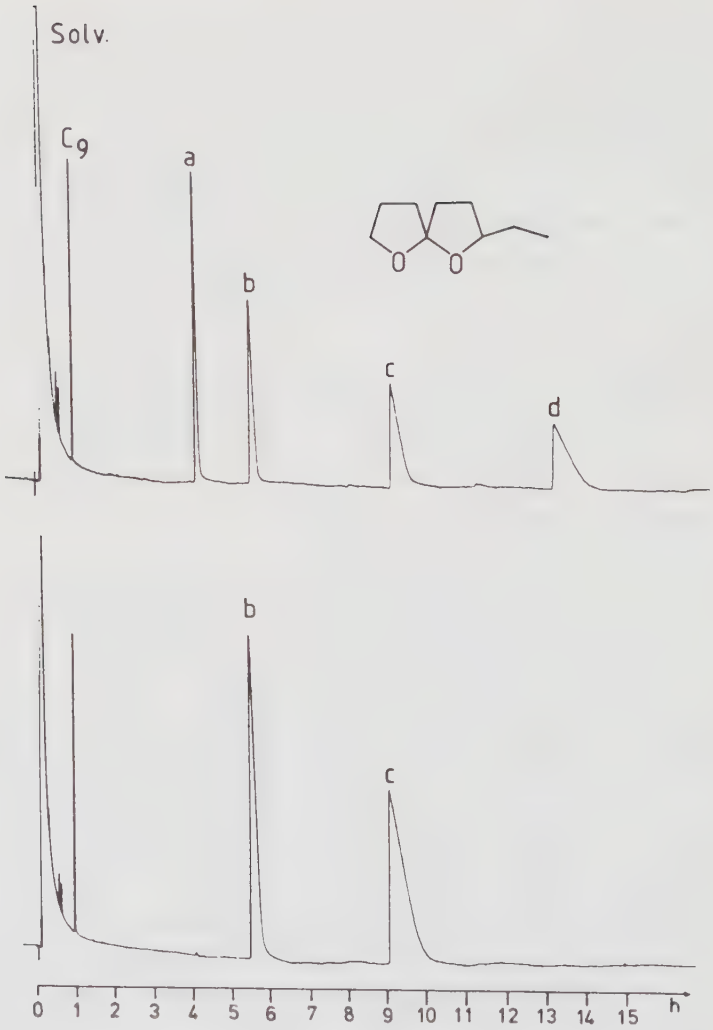


Abb. 6: Enantiomeren- und Diastereomerentrennung von 2-Ethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonan (Chalcogran) (2) durch Komplexierungsgaschromatographie an Ni(HFB-S-Car)$_2$ (0,1 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 2,1 ml/min N_2. Oben: racemisches E- und Z-(2), a=2R,5R, b=2S,5S, c=2S,5R, d=2R,5S. Unten: optisch aktives E- und Z-2S-(2).

in Squalan) beträgt der chromatographische Trennfaktor $\alpha = 1{,}04$, an Ni(HFB-S-Car)$_2$ (0,1 m in Squalan) beträgt $\alpha = 1{,}42$ (!) für die Enantiomerentrennung.

Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, gelingt auch die Trennung der Z- und E-Diastereomere von Chalcogran in je zwei Enantiomerenpaare (a, b und c, d). Die 2R-konfigurierten Isomere von (2) weisen an Ni(HFB-S-Car)$_2$ die schwächste und die stärkste Koordinationswechselwirkung auf. Daraus folgt, daß die chirale Diskriminierung der Enantiomerenpaare (a, b und c, d) durch die Absolutkonfiguration am chiralen Spirozentrum C-5 bestimmt wird. Unter der Voraussetzung, [68] daß aus sterischen Gründen die E-Isomere die stärkere Wechselwirkung mit Ni(HFB-S-Car)$_2$ eingehen, gilt folgende Peakzuordnung: a = 2R,5R, b = 2S,5S, c = 2S,5R, d = 2R,5S.

2,7-Dimethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonan (3) besitzt zwei chirale Ringkohlenstoffatome und kann in acht Konfigurationsisomeren auftreten. Die Konfigurationsisomere mit homochiralen Strukturen (2R,7R und 2S,7S) bilden E,E-und Z,Z-Diastereomere (C_2), die als Enantiomerenpaare auftreten (2R,5R,7R/2S,5S,7S und 2S,5R,7S/2R,5S,7R); die Konfigurationsisomere mit heterochiralen Strukturen (2R,7S und 2S,7R) bilden zwei identische E,Z- und Z,E-Diastereomere (C_1) und treten deshalb als ein Enantiomerenpaar auf (2R,5R,7S = 2S,5R,7R / 2S,5S,7R = 2R,5S,7S), jedoch mit zweifachem statistischen Gewicht; die Zahl der auftretenden Konfigurationsisomere reduziert sich deshalb auf sechs. Die stereochemischen Überlegungen werden durch die gaschromatographische Analyse bestätigt (vgl. Abb. 7); man beobachtet drei Enantiomerenpaare, deren Peakflächen in etwa dem Verhältnis 1:2:1 ent-

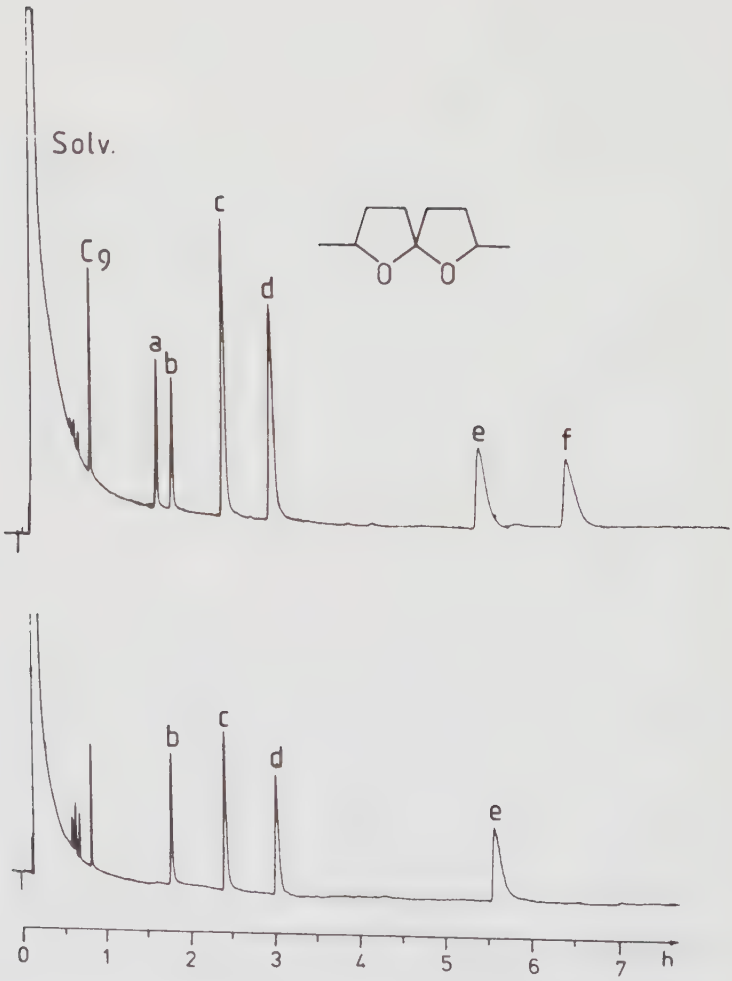


Abb. 7: Enantiomeren- und Diastereomerentrennung von 2,7-Dimethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonan (3) durch Komplexierungschromatographie an $Ni(HFB\text{-}S\text{-}Car)_2$ (0,1 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare , Trägergas: 2,5 ml/min N_2. Oben: racemisches E,E-, E,Z- und Z,Z-(3). Unten: 2S-markiertes (3). Peakzuordnung siehe S. 48.

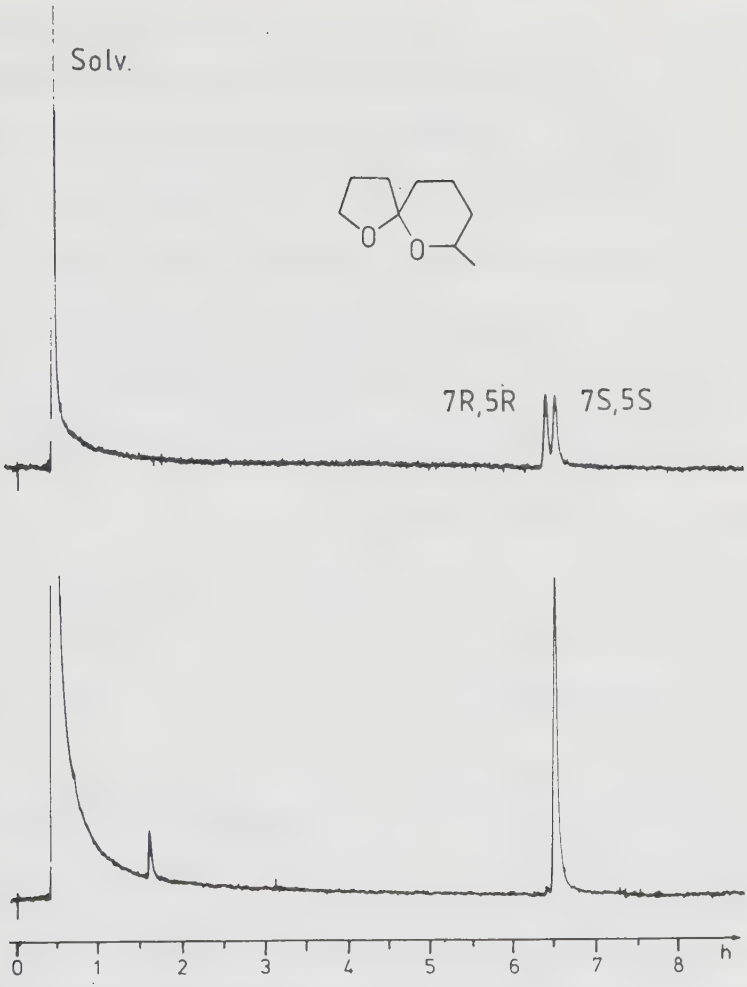


Abb. 8: Enantiomerentrennung von 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4,5]-decan (4) durch Komplexierungsgaschromatographie an $Ni(HFB\text{-}1R\text{-}Nop)_2$ (0,17 m in Squalan) bei 53°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 1,6 ml/min N_2. Oben: racemisches E-(4). Unten: optisch aktives E-7S-(4).

sprechen. Eine weitere Bestätigung liefert 2S-markiertes (3); der erste Peak des ersten Enantiomerenpaares und der letzte Peak des dritten Enantiomerenpaares verschwindet, während die beiden Peaks des zweiten Enantiomerenpaares im Verhältnis 1:1, jedoch nur noch mit halber Peakfläche erscheinen. Daraus folgt, daß das zweite Enantiomerenpaar dem heterochiralen E,Z = Z,E-Diastereomeren entspricht. Unter der Annahme, daß das E,E-Diastereomer eine stärkere Wechselwirkung mit der Trennphase eingeht, gilt folgende Peakzuordnung: a = 2R,5R,7R, b = 2S,5S,7S, e = 2S,5R,7S, f = 2R,5S,7R. Die endgültige und exakte Zuordnung der Peaks kann aber erst dann erfolgen, wenn die Absolutkonfiguration des Spirokohlenstoffatoms ermittelt ist.

Die Enantiomerentrennung von (4) gelingt mühevoll (65 Std.) an $Mn(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$;[34] als wesentlich effektivere Trennphase erweist sich der $Ni(HFB\text{-}1R\text{-}Nop)_2$-Komplex (vgl. Kap. 1.3.2), an dem die Enantiomerentrennung von (4) in weniger als 7 Std. gelingt (vgl. Abb. 8).

Die im vorigen Abschnitt (1.4) erwähnte Quadrantenregel, die die Absolutkonfiguration mit dem Retentionsverhalten korreliert, gilt auch für das Spiroketal (4) an den chiralen Trennphasen $Mn(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$ und $Ni(HFB\text{-}1R\text{-}Nop)_2$; analog den S-konfigurierten Oxiranen wird an den beiden Komplexen das S-konfigurierte Spiroketal (4) stärker retardiert. Die 2R-konfigurierten Spiroketale (2) und (3) werden an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Pul)_2$, entsprechend der Regel, später eluiert; am $Ni(HFB\text{-}S\text{-}Car)_2$-Chelat kehrt sich die Elutionsreihenfolge jedoch um.

Auf Grund der großen Trennfaktoren des Ni(HFB-S-Car)$_2$-Komplexes, müßte mit diesem Nickelchelat auch die mikropräparative Trennung der Konfigurationsisomere von Oxeton (1) und Chalcogran (2) möglich sein. [83] Damit würden sich völlig neue Perspektiven hinsichtlich der Aufklärung

- der "Enantiomerisierungs"- und Epimerisierungsphänomene[49,75] von Spiroketalen
- der biologischen Aktivität einzelner Konfigurationsisomere der Spiroketale (Chalcogran)
- der Absolutkonfiguration am Spirokohlenstoffatom

eröffnen.

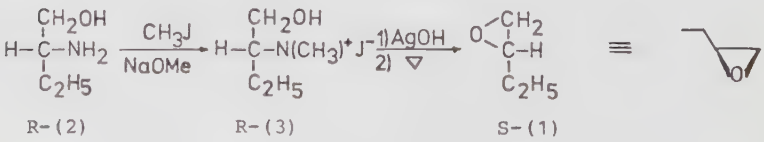
2. Synthese cyclischer Ether

2.1 Oxirane

2.1.1 S-Ethyloxiran

S-Ethyloxiran (1) hoher Enantiomerenreinheit ist ein wichtiger Synthesebaustein für chirale Naturstoffe[69] (vgl. Kap. 1.5). R-(1) ist durch Methylierung von 1-Dimethylaminobutan-2-ol und anschließende Hofmann-Eliminierung leicht zugänglich; die Racematspaltung von 1-Dimethylaminobutan-2-ol mit Dibenzoylweinsäure ist allerdings aufwendig und verlustreich.[84,85] Neuere Synthesen gehen daher von optisch aktiven Edukten (chiral pool) aus, wie zum Beispiel Äpfelsäure,[86] 2-Aminobuttersäure[69] oder Diisopropylidenmannit.[87] Der Nachteil dieser Reaktionsfolgen besteht jedoch darin, daß das Ausgangsprodukt nicht enantiomerenrein (Äpfelsäure, vgl. Kap. 2.2) oder nur sehr schwer zugänglich (2-Aminobuttersäure) ist; ferner bestehen diese Synthesen aus mindestens sieben Reaktionsschritten. Die bisher beschriebenen Synthesen folgten einem gemeinsamen Prinzip: die weitgehende Erhaltung der C-O-Bindung am Asymmetriezentrum während der gesamten Reaktionsfolge sollte eine maximale Enantiomerenreinheit garantieren.

Schema 6: Synthese von S-Ethyloxiran



R-(2) R-(3) S-(1)

Zur Synthese von S-Ethyloxiran (1) wurde R-2-Aminobutan-1-ol (2) als chirales Edukt ausgewählt (vgl. Schema 6). Da die Abgangsgruppe direkt an das Asymmetriezentrum gebunden ist, kann auf eine aufwendige Schutzgruppentechnik verzichtet werden. R-2-Aminobutan-1-ol (2) steht in ca. 70%iger Enantiomerenreinheit kommerziell zur Verfügung. Die Enantiomerenreinheit läßt sich durch Racematspaltung mit 2R,3R-Weinsäure[88] durch einmaliges Umkristallisieren auf ee >99,5% (bestimmt als TFA-Derivat an Chirasil-Val[74]) erhöhen. Die Freisetzung des Aminoalkohols aus dem umkristallisierten Salz erfolgte durch Fällen der Weinsäure als Dicalciumtartrat in 50%igem Methanol;[89] andere Verfahren, z.B. die Fällung der Weinsäure als Natriumtartrat in Methanol[88] oder die Freisetzung des Aminoalkohols mittels Ionenaustauscher, bereiten erhebliche Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung.

R-2-Aminobutan-1-ol (2) wird anschließend mit Methyljodid und Natriummethylat zu R-(3) permethyliert. R-(3) wird ohne Zwischenreinigung mit AgOH umgesetzt; die anschließende Hofmann-Eliminierung ergibt in mäßiger Ausbeute [15% bezogen auf R-(2)] S-(1). Diese neue Reaktionsfolge liefert jedoch in drei Reaktionsschritten praktisch enantiomerenreines S-Ethyloxiran (1) [ee >99,5%, bestimmt an $Ni(HFB\text{-}S\text{-}Car)_2$ (vgl. Abb. 9)]. Der R-Antipode läßt sich auf analoge Weise ebenfalls sehr leicht synthetisieren.

Die Beobachtung, daß bei der Cyclisierung trotz Inversion am Asymmetriezentrum keine Racemisierung auftritt, unterstützt die Vorstellung einer reinen γE_2-Reaktion mit anticoplanarem Übergangszustand.[90,91]

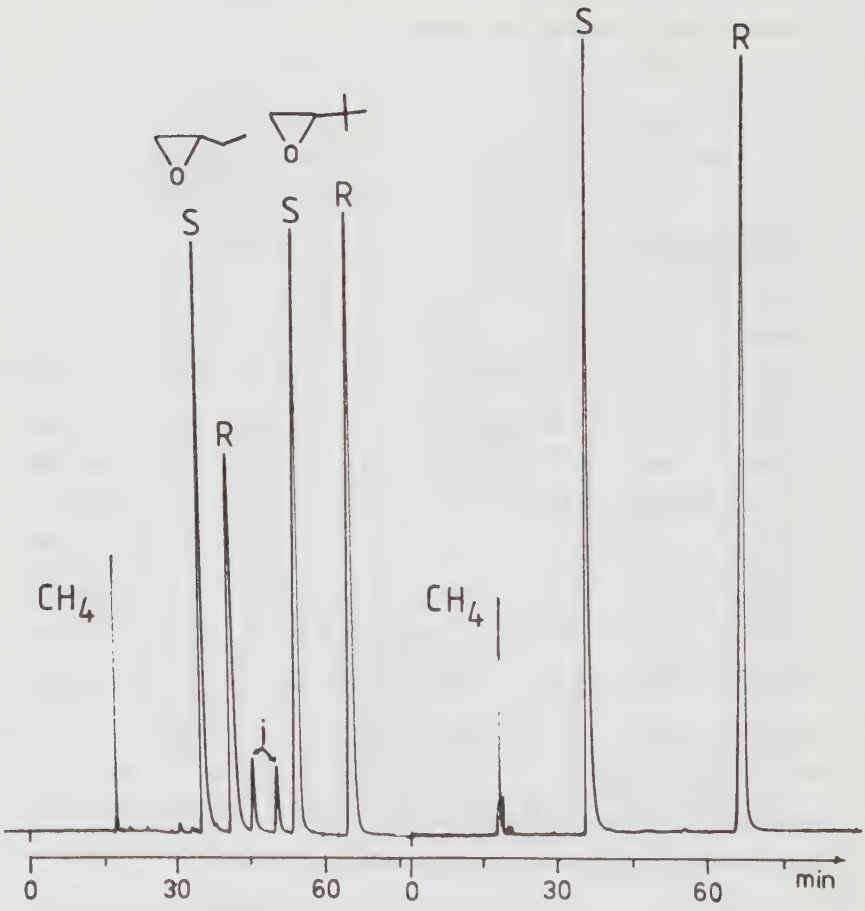
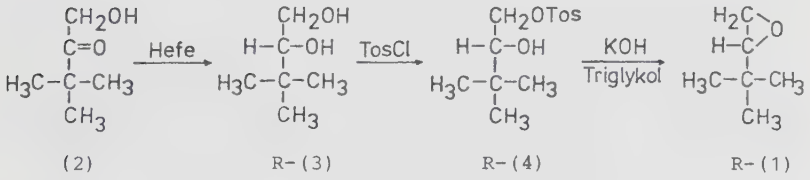


Abb. 9: Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Ethyloxiran (1) und tert-Butyloxiran (2) an $Ni(HFB\text{-}S\text{-}Car)_2$ (0,1 m in Squalan) bei 60°C. Links: racemisches (1) und (2), i=chirale Verunreinigung, Rechts: S-(1) [ee >99,5%] und R-(2) [ee >99,5%].

2.1.2 R-tert-Butyloxiran

R-tert-Butyloxiran (1) wird zur Darstellung optisch aktiver Polymere verwendet.[92] 3,3-Dimethyl-1,2-butandiol (3), der Vorläufer von R-tert-Butyloxiran (1), dient als chiraler Ligand bei der stereoelektiven Polymerisation von racemischen Thiiranen.[93] Die genaue Enantiomerenreinheit von R-tert-Butyloxiran (1) ist jedoch nicht bekannt, da die Enantiomerenreinheit bisher nur durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie in chiralen Lösungsmitteln (Trifluorphenylethanol)[94,95] bestimmt wurde. Diese Methode ist durch die geringen chemischen Verschiebungsdifferenzen sehr ungenau. Der Nachweis geringer Anteile eines Antipoden (<5%) durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie ist selbst bei Verwendung von NMR-Shift-Reagenzien mit großen Schwierigkeiten verbunden.[46] Eine exakte Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung von tert-Butyloxiran ist jedoch durch Komplexierungsgaschromatographie möglich.

Schema 7: Synthese von R-tert-Butyloxiran



(2) R-(3) R-(4) R-(1)

Die Synthese von R-tert-Butyloxiran (1) erfolgte mit kleinen Abweichungen nach der Methode von Spassky et al[92,96] (vgl. Schema 7). 1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-on (2) wurde durch

Hefereduktion in das Diol R-(3) überführt. Die Isolierung des Diols R-(3) erfolgt am einfachsten durch Destillation des gesamten eingeengten Reaktionsrückstandes, der zuvor durch azeotrope Destillation mit Benzol getrocknet wurde. Das so erhaltene Diol R-(3) enthält noch einige Verunreinigungen, die sich durch Redestillation über eine Spaltrohrkolonne entfernen lassen (GC-Reinheit >99%).

Die selektive Tosylierung der primären OH-Gruppe von R-(3) erfolgte durch Umsetzung mit einem Äquivalent Tosylchlorid. Infolge der großen sterischen Hinderung der tert-Butylgruppe reagiert nur die primäre OH-Gruppe; das Ditosylat und das isomere 2-Tosyloxy-3,3-dimethylbutan-1-ol findet man höchstens in Spuren. Das Tosylat R-(4) wurde anschließend in Triglykol mit NaOH bei 140°C zu R-(1) cyclisiert. Man erhält R-(1) in 70%iger Ausbeute und in hoher chemischer Reinheit.

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration (R) erfolgte durch Korrelation mit 3,3-Dimethylbutan-2-ol und durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie in chiralen Lösungsmitteln.[95,96]

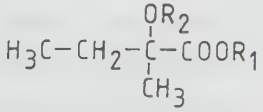
Infolge des sehr großen Trennfaktors (α = 1,3) kann die Enantiomerenzusammensetzung von tert-Butyloxiran durch Komplexierungsgaschromatographie nun sehr genau bestimmt werden. Man findet für R-(1) eine Enantiomerenreinheit von >99,5% (vgl. Abb. 9); damit weisen auch die Vorstufen R-(3) und R-(4) dieselbe hohe Enantiomerenreinheit auf. Der gefundene Drehwert von α_D^{25} = -16,6° (in Substanz) stimmt exakt mit dem Literaturdrehwert überein (α_D^{25} = -16,6°).

2.1.3 S-2-Ethyl-2-methyloxiran

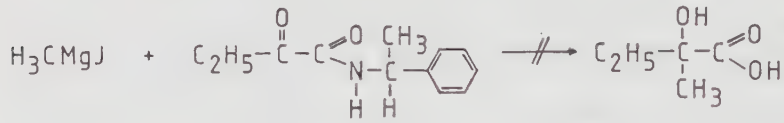
2-Ethyl-2-methyloxiran (1) ist das einfachste chirale Oxiran mit geminalen Alkylgruppen. Zur Darstellung des enantiomerangereicherten Oxirans (1) müssen die Vorläufer 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure bzw. 2-Methyl-1,2-butandiol (5) optisch aktiv dargestellt werden. Die optisch aktive Säure läßt sich durch Hydrolyse des Alkaloids Glaucarubin[97] gewinnen; Glaucarubin ist jedoch kommerziell nicht erhältlich. Die klassiche Racematspaltung der racemischen Säure mit Brucin[98] ist sehr verlustreich und sie liefert außerdem keine optisch reinen Antipoden.[99] Die zweifellos eleganteste Methode zur Darstellung nahezu enantiomerenreiner 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure ist die asymmetrische Halolactonisierung.[100]

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des Oxirans (1) ist die Permethylierung von R-2-Amino-2-methylbutan-1-ol[99,101] mit anschließender Hofmann-Eliminierung. Diese Variante verläuft allerdings mit einer extrem niedrigen Gesamtausbeute.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten neue Wege zur Darstellung von optisch aktivem 2-Ethyl-2-methyloxiran (1) und dessen Vorläufer gefunden werden. Viele Versuche verliefen jedoch ergebnislos, so z.B. die Racematspaltung der racemischen Säure als Menthylester (R_1 = Menthyl, R_2 = H) oder als Mesitoyl/Menthylester (R_1 = Menthyl, R_2 = Mesitoyl).



Die Racematspaltung des Diols (5) mit Camphansäure[102] erwies sich ebenso als Fehlschlag wie die asymmetrische Grignard-Reaktion von Methylmagnesiumjodid mit S-N-Phenylethyl-2-oxo-buttersäureamid.

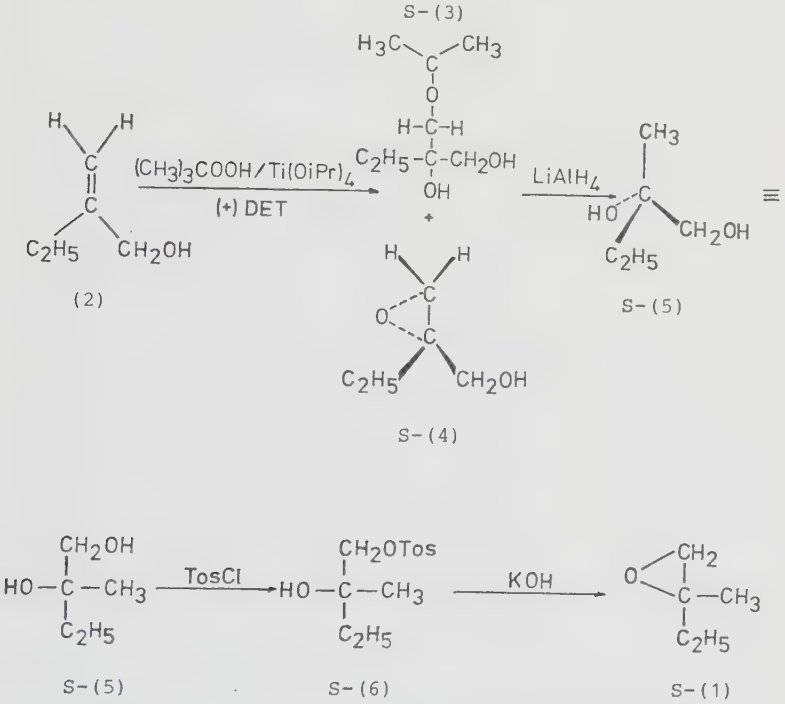


Zur Darstellung des Oxirans wurde schließlich die asymmetrische Epoxidation des Allylalkohols (2) (vgl. Schema 8) mit dem Ti^{4+}/Diethyltartrat-System von Sharpless gewählt.[103,104] Diese Reaktion ist auch im Hinblick auf die im Kap. 3 beschriebenen Epoxidationsreaktionen von Interesse. Die Sharpless-Methode liefert bei lipophilen Allylalkoholen die entsprechenden Epoxyalkohole in hoher Enantiomerenreinheit (ee >90%) und in hohen chemischen Ausbeuten.

Die in dieser Arbeit erstmals ausgeführte Epoxidation von 2-Ethylprop-2-en-1-ol (2) mit Titantetraisopropylat, 2R,3R-Diethyltartrat und tert-Butylhydroperoxid konnte gefahrlos auch in größeren Ansätzen durchgeführt werden. Bei der Hydrolyse des Reaktionsgemisches treten jedoch geleeartige Niederschläge auf, die sich nur durch längeres Zentrifugieren abtrennen ließen. Schon bei der ersten Produktanalyse fiel auf, daß nicht nur der Epoxyalkohol (4) entstanden war. Nach der anschließenden Ringöffnung von S-(4) mit $LiAlH_4$ lassen sich durch Chromatographie an Kieselgel das gewünschte S-2-Methyl-1,2-butandiol (5) sowie der Dihydroxyether S-(3) (Ausbeute 23%) isolieren. S-(3) ist durch Ringöffnung des Epoxyalkohols S-(4) mit dem Isopropylat-

anion entstanden; die Identifizierung von S-(3) erfolgte durch die ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR- und MS-Spektren. Versuche zur Überführung von S-(3) in das Oxiran S-(1) wurden nicht unternommen. Durch diese unerwünschte Nebenreaktion entsteht jedoch das Diol S-(5) in sehr geringer Ausbeute [4% bezogen auf (2)].

Schema 8: Synthese von S-2-Ethyl-2-methyloxiran



Die primäre OH-Gruppe des Diols S-(5) wurde selektiv tosyliert. Die anschießende Cyclisierung des Tosylats S-(6) mit KOH liefert S-(1). An Ni(HFB-S-Methu)$_2$ zeigt S-(1) eine Enantiomerenrein-

heit von 74,3 $\pm$1% (vgl. Abb. 10). Damit ergeben sich folgende korrigierte Drehwerte für S-(1) zu $[\alpha]_D^{20}$ = +17,2 $\pm$0,5° (c = 5; $CHCl_3$) und für S-(5) zu α_D^{20} = -8,5 $\pm$0,5° (in Substanz).
Obwohl die chemische Ausbeute gering ist, liefert die Sharpless-Methode bei diesem anspruchsvollen System (konfigurative Unterscheidung zwischen Methyl- und Ethylgruppe) eine sehr hohe Enantiomerenausbeute.

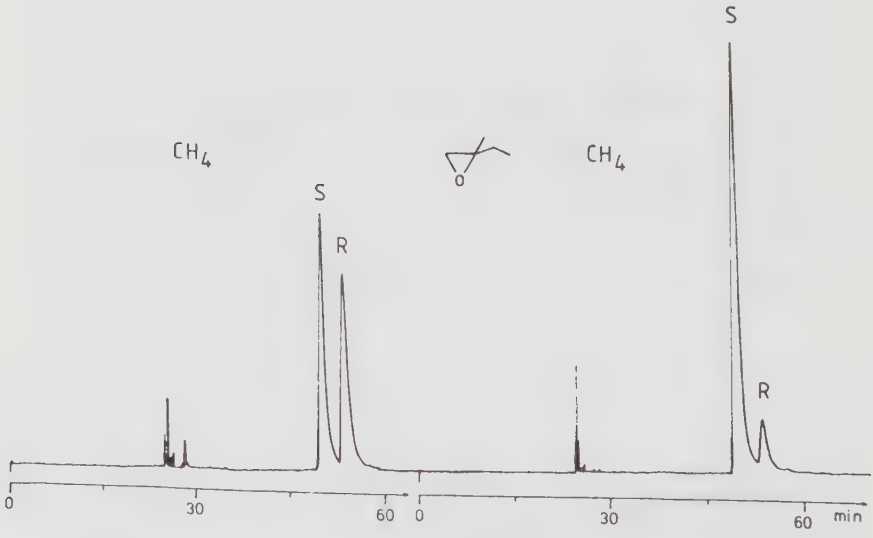


Abb. 10: Bestimmung der Enantiomerenreinheit von S-2-Ethyl-2-methyloxiran an Ni(HFB-S-Methu)$_2$ (0,05 m in Squalan) bei 56°C. Links: racemisches Oxiran, Rechts: S-2-Ethyl-2-methyloxiran (ee 74,3%).

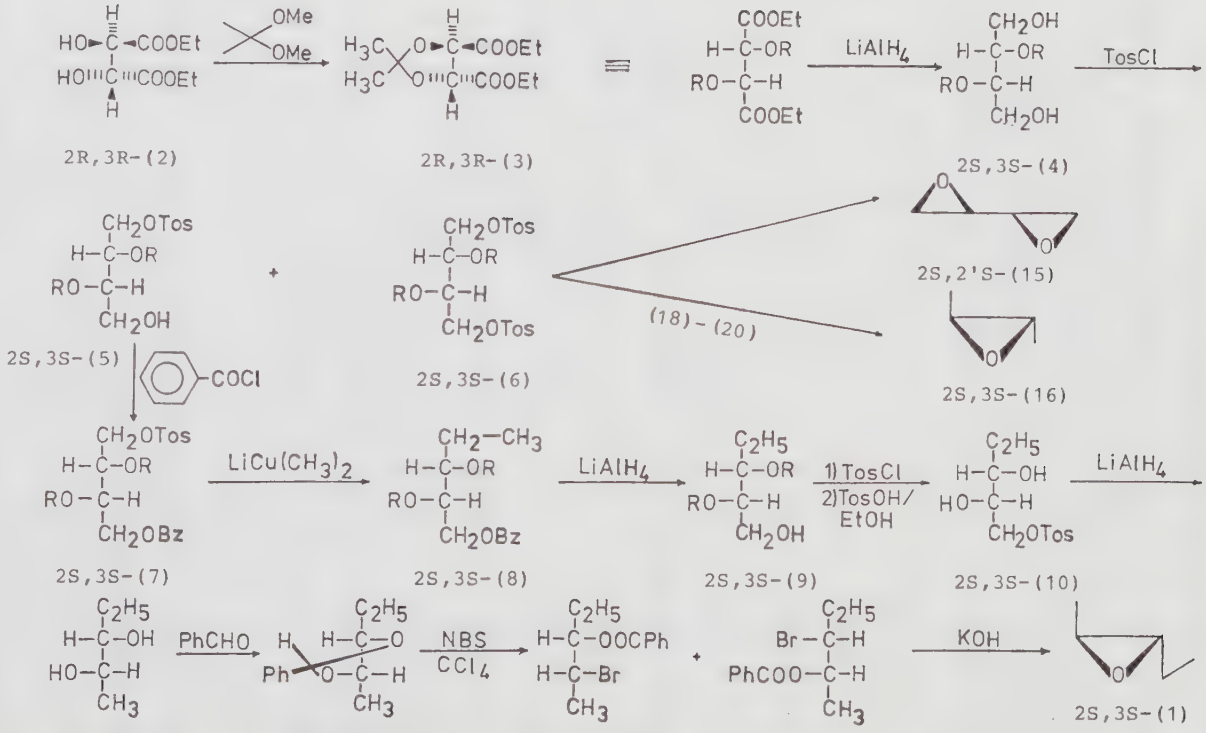
2.1.4 Trans-2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran

Über die Synthese von optisch aktivem trans-2-Ethyl-3-methyloxiran (1) wurde noch nicht berichtet; das Oxiran (1) findet als chirales Synthon bei weitergehenden Umsetzungen vermutlich kaum Verwendung, da bei der Ringöffnung stets zwei isomere Produkte entstehen. Die Vorläufer von 2S,3S-(1), z.B. das Monotosylat 2S,3S-(5), sind allerdings wichtige Synthesebausteine bei Naturstoffsynthesen.[105-107] Die Darstellung von 2S,3S-(1) erfolgte nach der in Schema 9 aufgeführten Synthesestrategie, ausgehend von 2R,3R-Diethyltartrat (2).

Als Schutzgruppe für die vicinalen OH-Gruppen von 2R,3R-(2) wurde die Isopropylidengruppe gewählt, dazu wurde 2R,3R-(2) mit Dimethoxypropan umgesetzt.[108] Bei dieser Reaktion erhält man ein Gemisch der verschiedenen Ethyl/Methylester, die durch Umesterung entstehen (vgl. Experimenteller Teil). Dieses Gemisch wird direkt durch $LiAlH_4$-Reduktion in 2S,3S-Isopropylidenthreit (4) überführt. Die beiden OH-Gruppen könnten auch als Methylether geschützt werden, allerdings bereitet die Abspaltung der Schutzgruppen erhebliche Schwierigkeiten.[109]

Das bifunktionelle Diol 2S,3S-(4) muß nun gezielt monoderivatisiert werden. Es bieten sich dazu mehrere Reaktionsmöglichkeiten an,[105,106] die jedoch zum Teil mit niedrigen Ausbeuten verlaufen. Als effektive Methode erwies sich die Tosylierung von 2S,3S-(4) mit einem Äquivalent Tosylchlorid. Diese Reaktion liefert ein Gemisch des Monotosylats 2S,3S-(5) und des Ditosylats 2S,3S-(6); die beiden Tosylate lassen sich durch Chromatographie an Kieselgel auftrennen. Im Gegensatz zu einer beschriebenen Synthese[105] erhält man auf diese Weise sehr saubere Produkte.

Schema 9: Synthese von 2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran

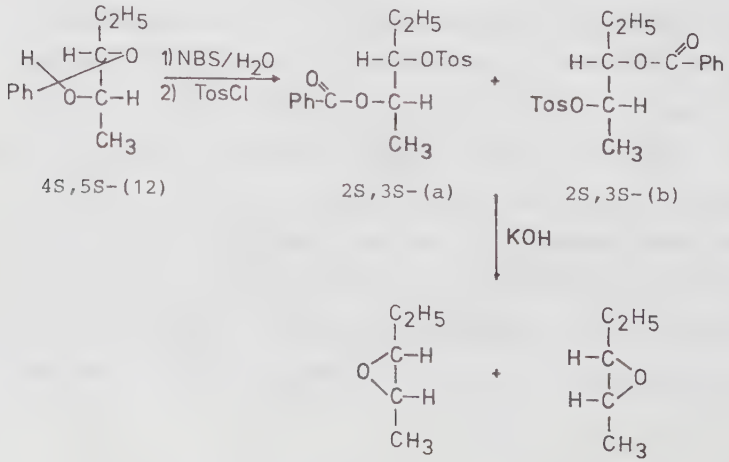


Die Überführung des Monotosylats 2S,3S-(5) durch $LiAlH_4$-Reduktion in 2,3-O-Isopropyliden-1,2,3-butantriol wird in einer Publikation erwähnt;[107] dies würde die Synthese von 2S,3S-(1) um zwei Reaktionsschritte verkürzen. Die sehr merkwürdige Ausbeuteangabe von "ca. 40%" läßt die Vermutung aufkommen, daß bei der $LiAlH_4$-Reduktion einige Nebenprodukte auftreten. Der Grund dafür ist bekannt; so führt beispielsweise die Reduktion von 2S,3S-(6) mit $LiAlH_4$ nicht zu 2S,3S-2,3-O-Isopropylidenbutandiol, sondern zu 2S,3S-3-Isopropyloxybutan-2-ol;[110] ein ähnliches Ergebnis dürfte auch bei der Reduktion von 2S,3S-(5) zu erwarten sein. Außerdem ist die Cyclisierung zu einem Tetrahydrofuranderivat zu befürchten (vgl. Kap. 2.2).
Aus diesen Gründen wurde der etwas längere Reaktionsweg über 2S,3S-(7) und 2S,3S-(8) (vgl. Schema 9) vorgezogen. Vor der Kettenverlängerung wurde die primäre OH-Funktion von 2S,3S-(5) durch Umsetzung mit Benzoylchlorid zu 2S,3S-(7) geschützt. Die Verwendung von säurelabilen Ketalschutzgruppen, z.B. die THP- oder die MME-Gruppe,[111] erschien nicht sinnvoll, da sich diese Derivate sehr leicht zersetzen [z.B. THP-Derivat von 2S,3S-(5)] und bei der anschließenden partiellen sauren Hydrolyse die Gefahr der 1,2,3-Pentantriolbildung besteht. Dieses Triol läßt sich noch relativ leicht isolieren (Sdp.: 120°C / 0,04 mm Hg), jedoch bereiten die drei freien OH-Gruppen im weiteren Syntheseverlauf Schwierigkeiten. Die Umsetzung von 2S,3S-(7) mit Lithiumdimethylcuprat[112] zu 2S,3S-(8) verläuft mit 60%iger Ausbeute. 2S,3S-(8) wird durch $LiAlH_4$-Reduktion in 2S,3S-2,3-O-Isopropyliden-1,2,3-pentantriol überführt. Die Tosylierung der primären OH-Gruppe von 2S,3S-(9) und die anschließende Abspal-

tung der Isopropylidengruppe mit katalytischen Mengen von p-Toluolsulfonsäure liefert 2S,3S-1-Tosyl-1,2,3-pentantriol (10). Die Isopropylidenschutzgruppe wird aus dem erwähnten Grund vor der $LiAlH_4$-Reduktion abgespalten. Die Reduktion von 2S,3S-(10) zu 2S,3S-Pentandiol (11) wird in THF durchgeführt; zwar findet man im destillierten Produkt geringe Mengen von n-Butanol, diese lassen sich jedoch durch Spaltrohrdestillation vollkommen entfernen. Die Reduktion in THF ist dem kontinuierlichen Ether-Extraktions-Reduktionsverfahren[110] aus Sicherheitsgründen (!) vorzuziehen.

Das Diol 2S,3S-(11) muß nun mit geeigneten Methoden in das Oxiran (1) überführt werden. Während bei den Oxiranen mit nur einem Asymmetriezentrum eine große Variationsbreite bezüglich der Abgangsgruppe und der Richtung der Eliminierung besteht, muß die Überführung des threo-Glykols (11) in das optisch aktive Oxiran (1) unter zweifacher Inversion verlaufen.

Schema 10: Überführung von Dioxolanen in Oxirane



4S,5S-(12) 2S,3S-(a) 2S,3S-(b)

Reaktionen, die nur einen Inversionsschritt enthalten, z.B. die Cyclisierung der Monotosylate 2S,3S-(a) und 2S,3S-(b), die sich durch die Umsetzung von 4S,5S-(12) mit NBS/H_2O[113] erhalten lassen, ergeben das cis-Oxiran (vgl. Schema 10). Die Enantiomerenreinheit dieses Oxirans hängt von dem Bildungsverhältnis der beiden Tosylate (a, b) ab.

Von den verschiedenen literaturbekannten Möglichkeiten[113-115] zur Überführung von Diolen in Oxirane wurde die Methode von Seeley und McElwee gewählt. Dazu wurde das Diol 2S,3S-(11) mit Benzaldehyd und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure zu 2S,3S-(12) umgesetzt. Die anschließende Umsetzung von 2S,3S-(12) mit NBS in CCl_4 wurde unter Lichtausschluß durchgeführt; diese Reaktion verläuft nicht radikalisch, sondern über ein cyclisches Carbeniumion.[113] Dieser erste unter Inversion verlaufende Reaktionsschritt führt zu einem Gemisch der verschiedenen erythro-Brombenzoate 2R,3S-(13) und 2S,3R-(14). Das rohe Gemisch enthält eine kleine Verunreinigung, die sich durch Chromatographie an Kieselgel entfernen läßt. Um leichtflüchtige Verunreinigungen zu entfernen, wird das Gemisch aus 2R,3S-(13) und 2S,3R-(14) über eine kurze Kolonne destilliert. Die Umsetzung der Brombenzoat-Mischung (13, 14) mit KOH in Triglykol liefert unter Inversion verlaufender Eliminierung 2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (1). 2S,3S-(1) erweist sich bei den Untersuchungen an Ni(HFB-R-Cam)$_2$ als völlig diastereomerenrein und besitzt eine Enantiomerenreinheit von 99,7 $\pm$0,1% (vgl. Abb. 11).

Das als Nebenprodukt entstandene Ditosylat 2S,3S-(6) wird nach Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe durch $LiAlH_4$-Reduktion in 2S,3S-2,3-Butandiol (18) überführt. Das auf analogem Weg

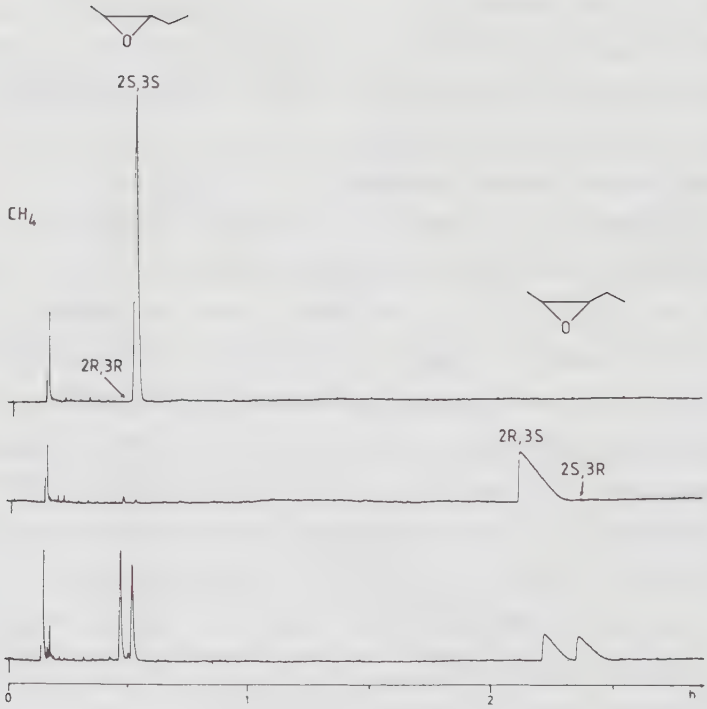


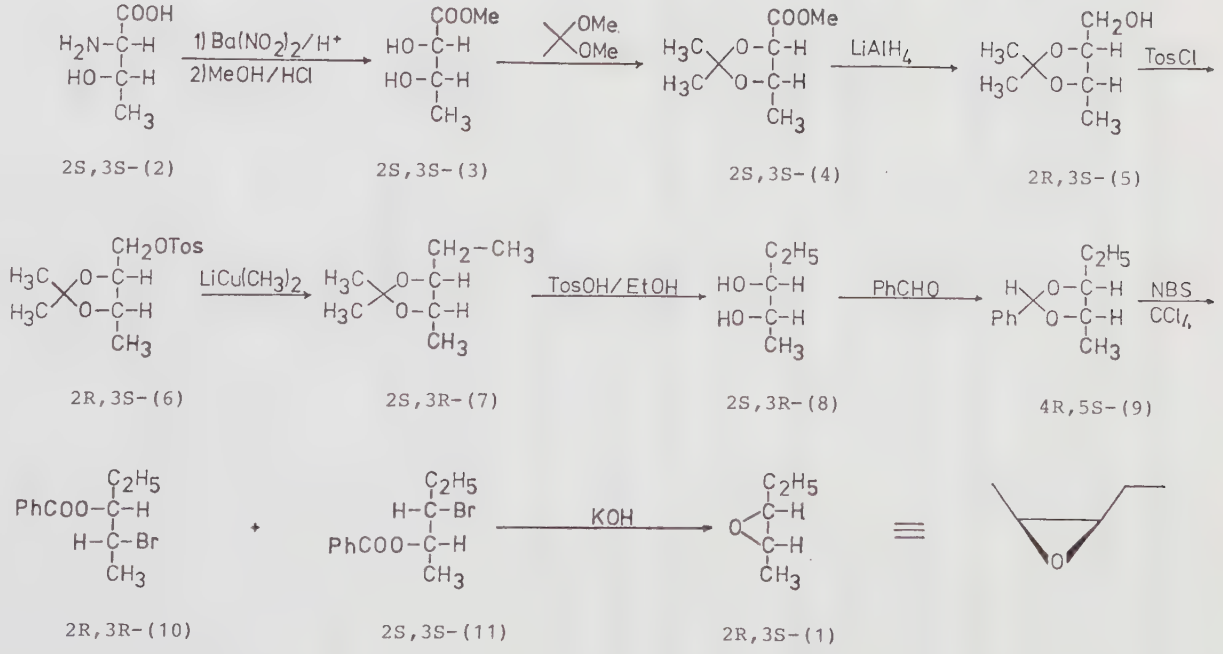
Abb. 11: Bestimmung der Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit von 2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (1) und 2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (2) an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$ (0,12 m in Squalan) bei 55°C. Oben: 2S,3S-(1) [ee 99,7%], Mitte: 2R,3S-(2) [ee >99,5%], Unten: racemisches (1) und (2).

(Dioxolan, NBS, KOH) erhaltene Oxiran 2S,3S-(16)[110] ist nahezu enantiomerenrein (ee >99,8%). Die Methode von Seeley und McElwee[113] eignet sich daher zur stereoselektiven Überführung von Diolen in Oxirane. Der racemisierungsfreie Verlauf der Eliminierung läßt sich auch hier mit dem anticoplanaren Übergangszustand des E_2-Mechanismus[90] erklären.
Das ungeschützte Ditosylat 2S,3S-(6) (R = H) wird mit KOH zu 2S,2'S-Dioxiran (15) cyclisiert.[116] An keinem der bisher beschriebenen Metallkomplexe gelang eine vollständige Enantiomerentrennung des racemischen Dioxirans (15), daher konnte die Enantiomerenzusammensetzung von 2S,2'S-(15) nicht exakt bestimmt werden. 2S,3S-(15) besitzt vermutlich ebenfalls eine sehr hohe Enantiomerenreinheit (ee >99%).

2.1.5 Cis-2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran

2S,3S-Dihydroxybuttersäure ist die ideale Ausgangsverbindung für die Synthese von cis-2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (1), da bei dieser Säure die beiden OH-Gruppen bereits erythro-ständig vorliegen. Optisch aktive erythro-Dihydroxybuttersäure ist durch Racematspaltung mit Brucin oder Chinin[117-119] erhältlich. Die Racematspaltung und die anschließende Freisetzung der Säure sind mit den üblichen Schwierigkeiten verbunden.
Für die Synthese von 2R,3S-(1) wurde 2S,3S-Dihydroxybuttersäure durch Diazotierung von 2S,3S-Allothreonin (2) (vgl. Kap. 2.2) mit $Ba(NO_2)_2$/verd. H_2SO_4 nach der Methode von Meyer und Rose[107, 120,121] dargestellt (vgl. Schema 11). Das bei dieser Reaktion entstehende $BaSO_4$ läßt sich mühelos abzentrifugieren und der nach dem Einengen erhaltene Rückstand besteht hauptsächlich aus

Schema 11: Synthese von 2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran



2S,3S-(2) 2S,3S-(3) 2S,3S-(4) 2R,3S-(5)

2R,3S-(6) 2S,3R-(7) 2S,3R-(8) 4R,5S-(9)

2R,3R-(10) + 2S,3S-(11) 2R,3S-(1)

Dihydroxybuttersäure. Andere Diazotierungsmethoden (z.B. $NaNO_2$/ verd. H_2SO_4) führen zu sehr unbefriedigenden Ergebnissen, da sich die hydrophile Säure kaum aus den anfallenden Salzgemischen isolieren läßt. Die rohe Säure wird ohne weitere Reinigung mit Methanol und trockenem HCl-Gas zu 2S,3S-(3) verestert; andere Verfahren (z.B. Diazomethan) liefern schlechtere Ausbeuten. Für den weiteren Verlauf der Synthese müssen die beiden OH-Gruppen wieder geschützt werden; dies erfolgt durch Umsetzung von 2S,3S-(3) mit Dimethoxypropan und p-Toluolsulfonsäure zu 2S,3S-(4). Bei dieser Reaktion treten jedoch einige noch nicht identifizierte Nebenprodukte auf, die sich durch Destillation über eine Drehbandkolonne entfernen lassen. Der isopropylidengeschützte Methylester 2S,3S-(4) wird mit $LiAlH_4$ zu 2R,3S-2,3-O-Isopropyliden-1,2,3-butantriol (5) reduziert; das geschützte Triol 2R,3S-(5) wird mit Tosylchlorid zu 2R,3S-(6) umgesetzt. Die anschließende Kettenverlängerung des Tosylats 2R,3S-(6) mit Lithiumdimethylcuprat[112] ergibt in 81%iger Ausbeute 2R,3S-(7). Nach der Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe erhält man sehr reines 2S,3R-Pentandiol (8).

Zur Überführung des erythro-Diols 2S,3R-(8) in das Oxiran (1) wurde wieder die Methode von Seeley und McElwee[113] gewählt; dazu wurde das Diol 2S,3R-(8) mit Benzaldehyd acetalisiert. Die unter Inversion verlaufende Umsetzung von 2R,3S-(9) mit NBS liefert die threo-Brombenzoate 2R,3R-(10) und 2S,3S-(11). Die Cyclisierung der Brombenzoate (10, 11) mit KOH in Triglykol ergibt 2R,3S-(1). Damit wurde erstmals 2R,3S-(1) dargestellt (Gesamtausbeute 6% in 10 Syntheseschritten). Die gaschromatographische Analyse an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$ zeigt, daß 2R,3S-(1)

praktisch enantiomerenrein ist (ee >99,5%) (vgl. Abb. 11), allerdings enthält das synthetisierte Oxiran eine kleine diastereomere Verunreinigung (1,5%). Damit kommt auch den Vorstufen von 2R,3S-(1) dieselbe hohe Enantiomerenreinheit zu, da bei der Synthese keinerlei Kristallisationsschritte vorkommen, die zu einer Eanantiomerenanreicherung führen könnten. Über die Diastereomerenreinheit der Vorstufen kann dagegen nichts ausgesagt werden, da bei den destillativen und chromatographischen Reinigungsschritten durchaus eine Diastereomerenanreicherung erfolgt sein kann. Der Diastereomerenanteil der Vorstufen ist vermutlich sehr klein (vgl. ^{13}C-NMR-Spektren im Anhang).

2.1.6 R-Trimethyloxiran

Zur Synthese von R-Trimethyloxiran wurde die in Schema 12 aufgezeigte Reaktionsfolge gewählt. S-2-Methyl-2,3-butandiol (3) wird durch Grignard-Reaktion von S-Milchsäureethylester (2) (ee 94,6%, bestimmt an Chirasil-Val[123]) mit Methylmagnesiumjodid erhalten.[122] Die sekundäre OH-Gruppe von S-(3) wird selektiv tosyliert. Wie in den vorangegangenen Beispielen reagiert die tertiäre OH-Gruppe infolge der sterischen Hinderung durch die beiden Methylgruppen nicht mit Tosylchlorid. Die anschließende Cyclisierung des Tosylats S-(4) ergibt unter Konfigurationsumkehr R-Trimethyloxiran (1).

Die Enantiomerenreinheit von R-(1) beträgt 93,2% (vgl. Abb. 12), d.h. die maximale Racemisierung liegt unter 1%, da das Ausgangsprodukt S-(2) eine Enantiomerenreinheit von 94,6% aufweist. Die geringfügige Racemisierung beruht entweder auf der Bildung des isomeren 2-Tosyloxy-2-methylbutan-3-ol, das bei der Cycli-

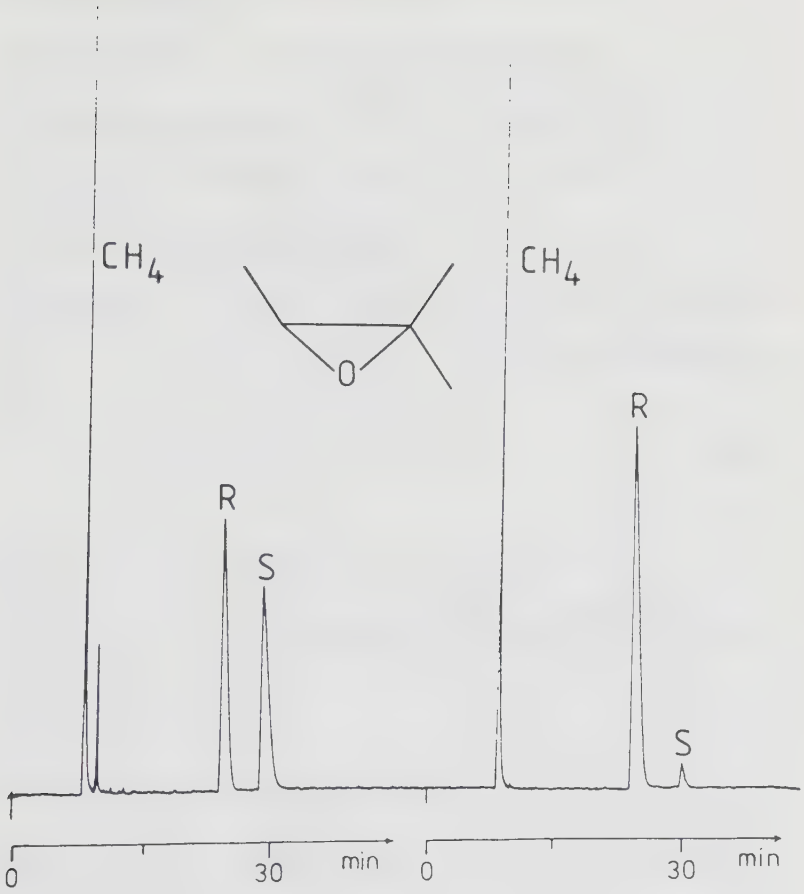
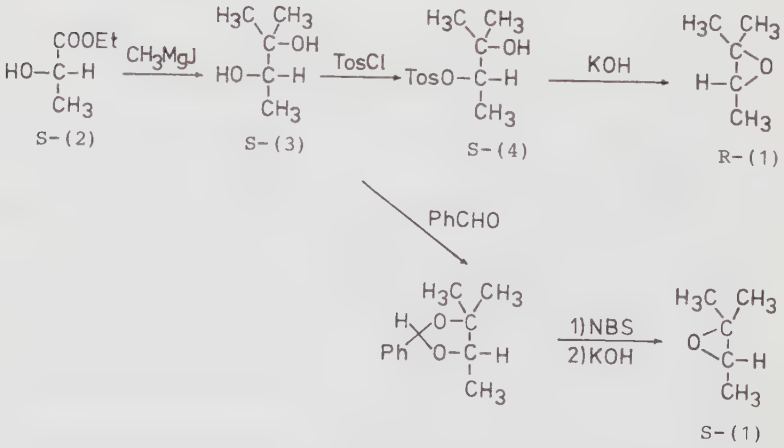


Abb. 12: Bestimmung der Enantiomerenreinheit von R-Trimethyloxiran (1) an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$ (0,12 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 70 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 2,5 ml/min N_2. Links: racemisches (1), Rechts: R-(1) [ee 93,2%].

sierung zwangsläufig den S-Antipoden liefert, oder auf einer nicht 100%ig stereospezifisch verlaufenden Eliminierungsreaktion beim Ringschluß von S-(4) zu R-(1).

Der S-Antipode ist durch Umsetzung von 5-Dimethyl-4-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan mit NBS und nachfolgender Cyclisierung mit KOH (vgl. Kap. 2.1.4 und 2.1.5) praktisch racemisierungsfrei (ee 94,6 $\pm$0,3%) erhältlich. Die Umsetzung des Dioxolans mit NBS verläuft jedoch nicht vollständig, daher ist die chemische Gesamtausbeute bezüglich S-(2) sehr gering (<10%).

Schema 12: Synthese von S- und R-Trimethyloxiran



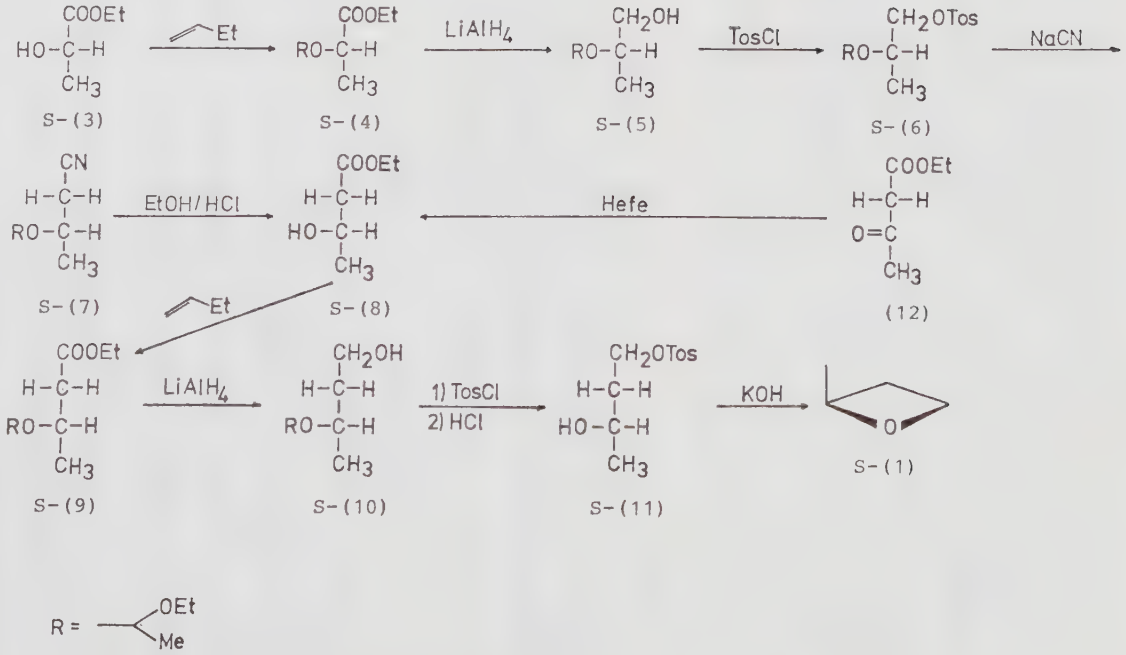
2.2 2-Methyloxetan

Zur Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften von optisch aktivem Poly(2-methyloxetan)[124] wird 2-Methyloxetan (1) hoher Enantiomerenreinheit benötigt. Als chirales Synthon findet 2-Methyloxetan (1), infolge seiner geringen Reaktivität (vgl. Oxirane), allerdings kaum Verwendung. Die Vorläufer von (1), 1,3-Butandiol (2) sowie strukturell verwandte 1,3-bifunktionelle C_4-Bausteine, sind vielseitig verwendbare Ausgangsreagenzien beim Aufbau optisch reiner Naturprodukte.[75,125-127] Die genaue Kenntnis der Enantiomerenreinheit von 2-Methyloxetan (1) ist daher von Interesse.

S-1,3-Butandiol (2), der Vorläufer von (1), ist durch Racematspaltung mit Camphansäure[125] erhältlich. Gelegentlich findet die asymmetrische Hydrierung[124] von Acetessigester (12) mit nachfolgender $LiAlH_4$-Reduktion Anwendung. Eine 11-stufige Synthese, ausgehend von Weinsäure,[128] ist außerdem bekannt. In größeren Mengen läßt sich das Diol (2) durch mikrobiologische Reduktion von Acetessigester (12) mit Bäckerhefe[129,130] und anschließender $LiAlH_4$-Reduktion des S-3-Hydroxybuttersäureethylesters (8) erhalten. Diese einfache Synthese wird sehr oft angewandt.[86,125-127,129-131] Die in den Publikationen angegebene Enantiomerenreinheit für S-(8), bestimmt durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie in Gegenwart chiraler Shift-Reagenzien, variiert allerdings von ee 70%[131] - 97%.[126]

Um auf unabhängigem Weg die Enantiomerenreinheit des enzymatischen Reduktionsprodukts S-(8) zu bestimmen, wurde die Enantiomerenzusammensetzung von 2-Methyloxetan (1) durch Komplexierungs-

Schema 13: Synthese von S-2-Methyloxetan



gaschromatographie untersucht; dazu wurde S-(1), ausgehend von Acetessigester (12), auf dem in Schema 13 aufgezeigten Weg dargestellt. Das Komplexierungsgaschromatogramm zeigt, daß S-(1) aus (12) 5,4% des R-Antipoden enthält (Abb. 13C). Daraus folgt, daß auch der β-Hydroxyester S-(8) und dessen Derivate eine Enantiomerenreinheit von nur 89,2 $\pm$0,5% aufweisen. Dieses Ergebnis konnte auch durch Änderung der Reaktionsbedingungen und der Hefesorten nicht verbessert werden. Mehrere Monate nach Beendigung der Untersuchungen wurde dieses Resultat durch eine Publikation von Mori[127] bestätigt, der die Enantiomerenreinheit des β-Hydroxyesters S-(8) als α-Methoxy-α-(trifluoromethyl)-phenylacetyl(MTPA)ester durch Gaschromatographie und durch ^{1}H-NMR-Shift-Messungen zu ee 86 - 87% bestimmte.

Um enantiomerenreineres 2-Methyloxetan (1) zu synthetisieren und um zu beweisen, daß während der Darstellung von S-(1) aus S-(8) keine Racemisierung auftritt, wurde die im Schema 13 aufgeführte Reaktionsfolge, ausgehend von S-Milchsäureethylester (3), gewählt. Die Enantiomerenreinheit des S-Milchsäureethylesters wurde als tert-Butylurethan-Derivat an Chirasil-Val[36,132] zu ee 96,6 $\pm$0,2% bestimmt. Die OH-Gruppe von S-(3) wurde vor der $LiAlH_4$-Reduktion durch Umsetzung mit Ethylvinylether geschützt. Die $LiAlH_4$-Reduktion von S-(4) liefert in einfacher Weise das geschützte Diol S-(5), das mit Tosylchlorid S-(6) ergibt. Durch die Einführung der Schutzgruppe wird die selektive Tosylierung der primären OH-Gruppe von 1,2-Propandiol vermieden; die Tosylierung von 1,2-Propandiol liefert ein Tosylatgemisch, das sich nur unter erheblichen Mühen durch Säulenchromatographie trennen läßt. Infolge des neuen Asymmetriezentrums

(Acetal-C-Atom der Schutzgruppe) fallen jedoch sämtliche Derivate als Diastereomerengemische an, wodurch die Interpretation der NMR-Spektren erschwert wird.

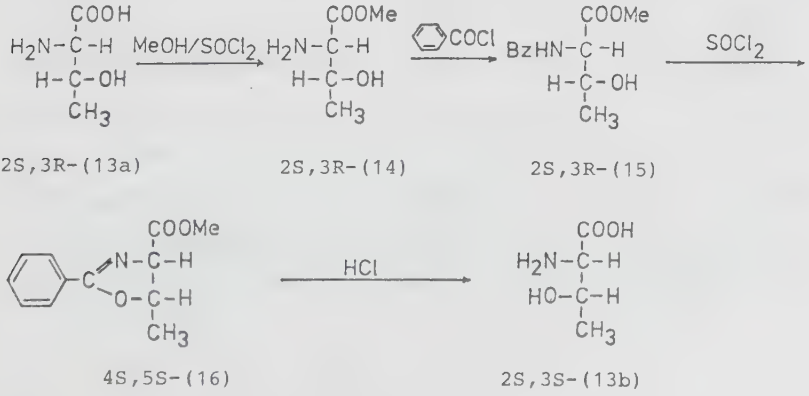
Das Tosylat S-(6) wird in DMSO mit NaCN in mäßiger Ausbeute (48%) in das geschützte Nitril S-(7) überführt. Die Überführung von Tosylaten in Nitrile ist mitunter sehr von den Nachbargruppen abhängig.[109,133] Aus diesem Grund wurde die kleinere, aber säurelabilere Ethoxyethylschutzgruppe anstatt der THP-Gruppe verwendet. Bei der Überführung von S-(6) in S-(7) müssen die Reaktionsbedingungen genau eingehalten werden, da man bei Temperaturen über 27°C und zu schneller NaCN-Zugabe schwarze Reaktionsmischungen erhält, die sich nicht mehr aufarbeiten lassen. Das geschützte Nitril S-(7) wird anschließend zu S-3-Hydroxybuttersäureethylester (8) verseift. Die freie OH-Gruppe von S-(8) wird durch Umsetzung mit Ethylvinylether geschützt. Die $LiAlH_4$-Reduktion von S-(9), die anschließende Tosylierung von S-(10) und die Abspaltung der Schutzgruppe ergibt das Tosylat S-(11). Die Cyclisierung des Tosylats S-(11) mit pulverisierter KOH liefert in 38%iger Ausbeute S-(1). Das Komplexierungsgaschromatogramm zeigt für S-(1) eine Enantiomerenreinheit von $96,1 \pm 0,5\%$ (Abb. 13D). Damit wurde bewiesen, daß während der gesamten Reaktionsfolge keine nennenswerte Racemisierung auftritt.

Zur Überführung von S-(8) in S-(1) wurde der längere Weg über die Stufen S-(9) - S-(11) gewählt. Einige Autoren reduzieren S-(8) direkt zu 1,3-Butandiol (2) und setzen letzteres mit Acetylchlorid um;[124,134] dies liefert ein Isomerengemisch von 1-Chlor-3-acetoxybutan und 3-Chlor-1-acetoxybutan, welches mit KOH zu S-(1) cyclisiert wird. Diese Variante verläuft mit

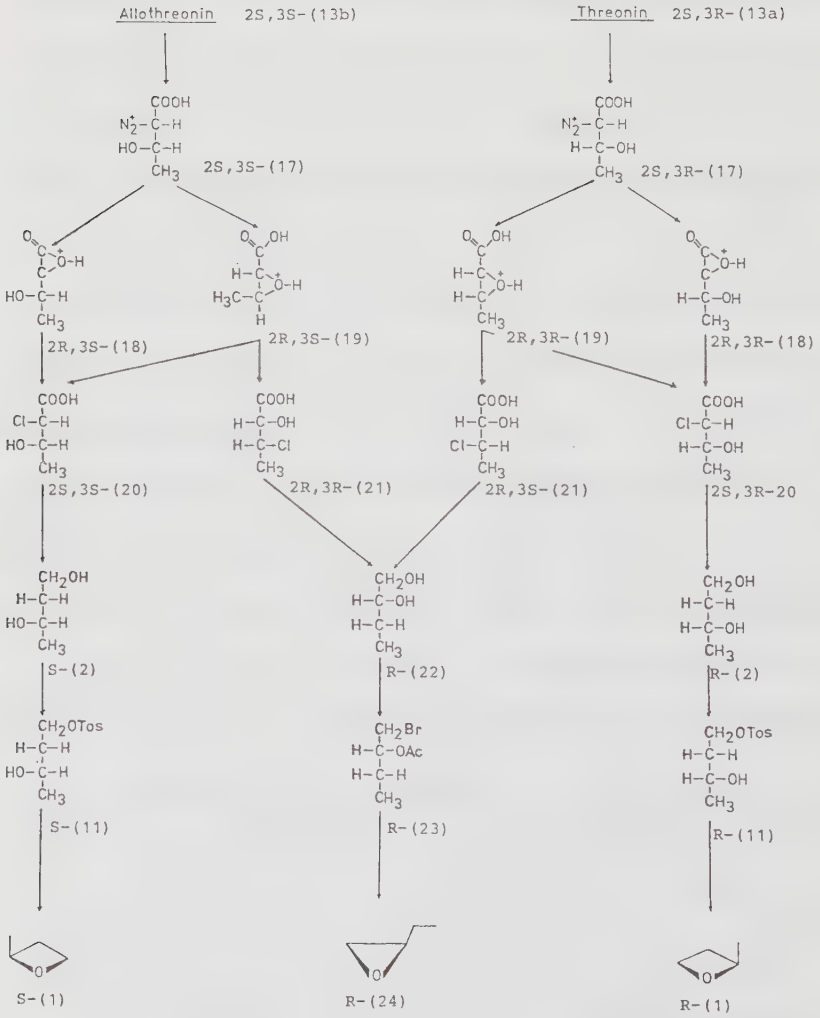
etwas höheren chemischen Ausbeuten, sie führt jedoch zu leichter Racemisierung (1%).

Zu noch höherer Enantiomerenreinheit von S-(1) und zum R-Antipoden gelangt man durch den in Schema 15 aufgeführten Syntheseweg, ausgehend von 2S,3R-Threonin (13a) und 2S,3S-Allothreonin (13b). Das benötigte Allothreonin (13b) wird dazu in vier Stufen aus Threonin (13a) dargestellt (vgl. Schema 14). Während die in der Literatur beschriebenen Synthesen für 2S,3R-Benzoylthreoninmethylester (15) nicht ungefährlich sind (riesige Diazomethanmengen)[135] oder zu Racemisierung[136] führen können, verläuft die Benzoylierung von Threoninmethylester 2S,3R-(14) zu 2S,3R-(15) bei tiefer Temperatur sehr schonend und mit hoher Ausbeute. 2S,3R-(15) wird mit Thionylchlorid zum Oxazolin 4S,5S-(16) cyclisiert, dessen saure Hydrolyse direkt 2S,3S-Allothreonin (13b) ergibt. Diese modifizierte Synthese zur Überführung von Threonin in Allothreonin ist für große Ansätze geeignet (Gesamtausbeute 67%; keine Racemisierung; ee von (13a) und (13b) >99,7%, bestimmt an Chirasil-Val[137]). Insgesamt wurden 5 Mol Allothreonin auf diese Weise hergestellt.

Schema 14: Überführung von 2S,3R-Threonin in 2S,3S-Allothreonin



Schema 15: Synthese von R- und S-2-Methyloxetan



Die Überführung von 2S,3R-Threonin (13a) und 2S,3S-Allothreonin (13b) in R- und S-1,3-Butandiol (2) bzw. in R- und S-2-Methyloxetan verläuft, wie in Schema 15 angedeutet, mit einigen Unregelmäßigkeiten. So führt die Nitrosierung ($NaNO_2$, KCl, H_2SO_4)[138] sowohl von Threonin (13a) als auch von Allothreonin (13b) nicht nur zu 2-Chlor-3-hydroxybuttersäure (20), sondern auch zu umgelagerter 3-Chlor-2-hydroxybuttersäure (21) (Verhältnis (20):(21) = 4:1, bestimmt durch GC-Analyse der Methylester und durch ^{1}H-NMR/^{13}C-NMR-Spektroskopie). Diese Umlagerung konnte auch durch Veresterung der OH-Gruppe von (13a) mit Mesitylencarbonsäurechlorid nicht verhindert werden.

Die anschließende $LiAlH_4$-Reduktion der Chlorhydroxysäuren (20, 21) liefert 1,3-Butandiol (2) und 1,2-Butandiol (22); die beiden Diole lassen sich durch Spaltrohrdestillation weitgehend trennen. Die weitere Auftrennung der gemischten Diolfraktionen aus (2) und (22) erfolgt durch Säulenchromatographie der Monobenzoylester mit anschließender $LiAlH_4$-Reduktion.

Die primäre OH-Gruppe von 1,3-Butandiol (2) [Ausbeute 18% bezogen auf (13)] wird bei der Umsetzung mit einem Äquivalent Tosylchlorid bei -20°C nahezu selektiv tosyliert; neben 1-Tosyloxybutan-3-ol (11) erhält man ca. 10% vom isomeren 3-Tosyloxybutan-1-ol (11a) und ca. 8% Ditosyloxybutan. Für den stereochemisch einheitlichen Verlauf der nachfolgenden Cyclisierung muß dieses Tosylatgemisch durch Chromatographie an Kieselgel getrennt werden, denn bei der Cyclisierung der rohen Tosylatmischung zu 2-Methyloxetan (1) beobachtet man 1 - 2% Racemisierung.

Das Nebenprodukt 1,2-Butandiol (22) [Ausbeute 3% bezogen auf (13)] wird nach der Methode von Golding et al[139] mit

HBr/Eisessig zu Acetoxybrombutan (23) umgesetzt und mit KOH zum Ethyloxiran (24) cyclisiert. Im Fall von S-Methyloxiran aus S-1,2-Propandiol verläuft diese Methode nach eigenen Untersuchungen mit maximal 0,6% Racemisierung. Die Tosylierung des Diols ist nicht zu empfehlen, da sich die isomeren Tosylate durch Säulenchromatographie nicht trennen lassen.

Die Komplexierungsgaschromatographie erlaubt die genaue Bestimmung (Fehler $\pm$0,5%) der Enantiomerenzusammensetzung der synthetisierten cyclischen Ether (1) und (24). Für R-2-Methyloxetan (1), dargestellt aus 2S,3R-Threonin (13a), findet man eine Enantiomerenreinheit von nur 73,6% (vgl. Abb. 13B); im Gegensatz dazu erhält man aus 2S,3S-Allothreonin (13b) fast enantiomerenreines S-(1) (ee 99,0%) (vgl. Abb. 13E). Der R-Antipode von (1) wurde aus 2R,3R-Allothreonin in 98,8%iger Enantiomerenreinheit dargestellt.

Die Cyclisierung von Acetoxybrombutan (23) aus 2S,3R-Threonin (13a) und 2S,3S-Allothreonin (13b) ergibt für beide Edukte (13a und 13b) R-Ethyloxiran (24): aus 2S,3R-(13a) in 96,6%iger und aus 2S,3S-(13b) in 98,0%iger Enantiomerenreinheit.

Die Beobachtung, daß sowohl aus 2R,3S-(13a) als auch aus 2S,3S-(13b) R-Ethyloxiran (24) entsteht, führt zu folgenden Überlegungen:[57] die nucleophile Substitution des Stickstoffs bei diazotierten α-Aminosäuren durch Fluorid-[140-142] oder Chloridionen[143,144] verläuft bekanntermaßen mit nahezu vollständiger Retention der Konfiguration[55] infolge der Nachbargruppenbeteiligung der Carboxylgruppe; ein protoniertes α-Lacton (18)[145] wird zur Erklärung dieser Tatsache postuliert. Bei der Diazotierung von 2-Amino-3-hydroxycarbonsäuren kann außer der Carboxyl-

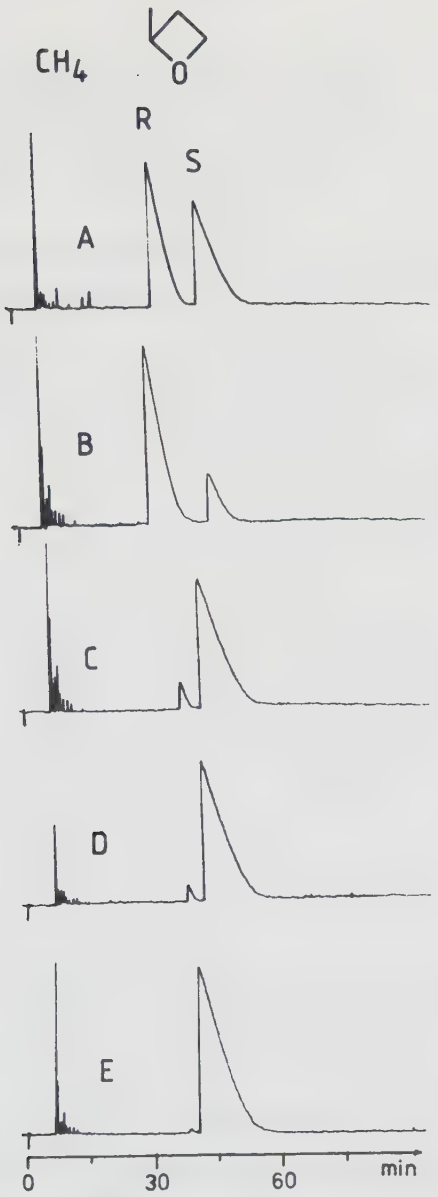


Abb. 13: Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung von 2-Methyloxetan (1) an $Ni(HFB\text{-}1R\text{-}Nop)_2$ (0,05 m in Squalan) bei 65°C. A: racemisches (1), B: R-(1) [ee 73,6%] aus 2S,3R-Threonin (13a), C: S-(1) [ee 89,2%] aus Acetessigester (12), D: S-(1) [ee 96,6%] aus Milchsäureethylester (3), E: S-(1) [ee 99,0%] aus 2S,3S-Allothreonin (13b).

gruppe auch die OH-Gruppe als Nachbargruppe fungieren und damit zur Bildung eines protonierten Oxirans[91] (19) führen (vgl. Schema 15). Greift nun ein Chloridion von der Rückseite das protonierte Oxiran an C_2 an, so erhält man die 2-Chlor-3-hydroxybuttersäure (20) mit Retention der Konfiguration an C_2. In gleicher Weise ergibt ein Angriff des Chloridions auf C_3 die umgelagerte 3-Chlor-2-hydroxybuttersäure (21) mit umgekehrter Konfiguration an C_2. Die Annahme eines protonierten Oxirans erklärt somit die Bildung von R-Ethyloxiran (24), sowohl aus 2S,3R-(13a) als auch aus 2S,3S-(13b).

Bei der Synthese von 2-Methyloxetan (1) aus (13a) oder (13b) interessiert lediglich die Konfiguration an C_3. Die Frage, aus welchem Grund bei der Überführung von 2S,3R-Threonin (13a) in R-(1) 13,2% Racemisierung auftritt, während man aus 2S,3S-Allothreonin (13b) praktisch enantiomerenreines S-(1) erhält, konnte nicht geklärt werden. Die GC/MS-Analyse der Methylester von (20) und (21) ergab folgende Ergebnisse: aus Threonin (13a) wurden 75,5% threo-(20), 6,5% erythro-(20) und 18% threo-(21) gebildet; aus Allothreonin (13b) wurden 81% erythro-(20) und 19% erythro-(21) gebildet. Da bei der Diazotierung von Threonin nur 6,5% erythro-(20) gebildet werden, muß bei der anschließenden $LiAlH_4$-Reduktion ebenfalls noch Racemisierung auftreten.

Diese neue Synthese von S-2-Methyloxetan (1) und S-1,3-Butandiol (2) aus 2S,3S-Allothreonin (13b) verläuft zwar mit mäßigen Ausbeuten, sie liefert jedoch fast enantiomerenreine Verbindungen. Die genaue Kenntnis der Enantiomerenreinheit von S-(1) erlaubt nun die Extrapolation des Maximaldrehwertes von S-(1) und S-(2): man erhält für S-(1) $\alpha_D^{20} = +34,7 \pm 0,5°$ (in Substanz) und für

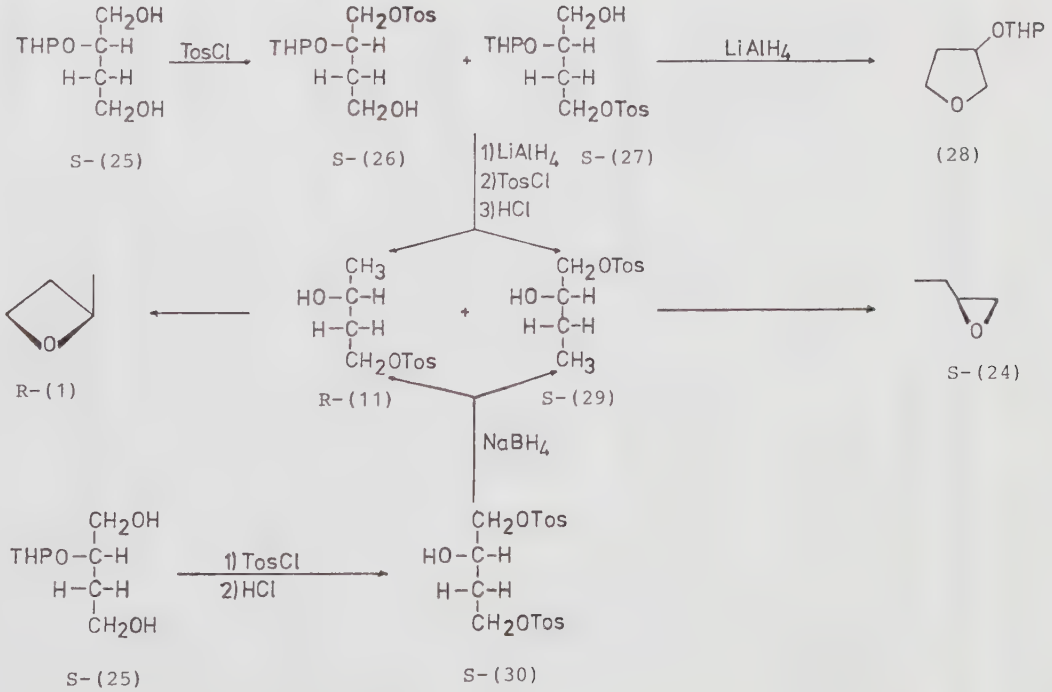
S-(2) $\alpha_D^{20} = +31,2 \pm 0,9°$ (in Substanz) sowie $[\alpha]_D^{20} = +30,5 \pm 0,6°$ (c = 1; EtOH). Der bisher bekannte Drehwert für S-(2) $[\alpha]_D^{20} = +29°$ (c = 1; EtOH)[125] erweist sich daher als zu niedrig.

2.2.1 Korrelation der Absolutkonfiguration von S-Ethyloxiran und R-2-Methyloxetan

Auf der Suche nach weiteren "chiral pool"-Synthesen für optisch aktives 2-Methyloxetan (1) wurde ein bereits früher beschriebener Syntheseweg weiterverfolgt (vgl. Schema 16). Ausgehend von S-Äpfelsäurediethylester erhält man in zwei Reaktionsschritten S-2(2'Tetrahydropyranyloxy)-1,4-butandiol (25);[86] S-(25) wird mit einem Äquivalent Tosylchlorid zu den beiden Tosylaten S-(26) und S-(27) umgesetzt. Die anschließende $LiAlH_4$-Reduktion von S-(26, 27), erneute Tosylierung und Abspaltung der THP-Schutzgruppe, sollte die beiden isomeren Tosylate R-(11) und S-(29) liefern. R-(11) und S-(29) lassen sich durch Chromatographie an Kieselgel trennen und ergeben bei der Behandlung mit KOH R-2-Methyloxetan (1) und S-Ethyloxiran (24). Die $LiAlH_4$-Reduktion von S-(26, 27) liefert jedoch lediglich das THP-geschützte Tetrahydrofuranderivat (28).[146]

Die direkte Darstellung von S-1-Tosyloxybutan-2-ol (29) und R-1-Tosyloxybutan-3-ol (11) gelingt durch Reduktion des ungeschützten Ditosylats S-(30) mit $NaBH_4$ in Sulfolan.[147] Während S-(29) in 26%iger Ausbeute entsteht, isoliert man von R-(11) nur minimalste Mengen. Die Cyclisierung der getrennten Tosylate erfolgt in "head space"-Gläsern mit KOH; die cyclischen Ether werden direkt aus der Gasphase mittels Komplexierungsgaschromato-

Schema 16: Korrelation der Absolutkonfiguration von S-Ethyloxiran an R-2-Methyloxetan



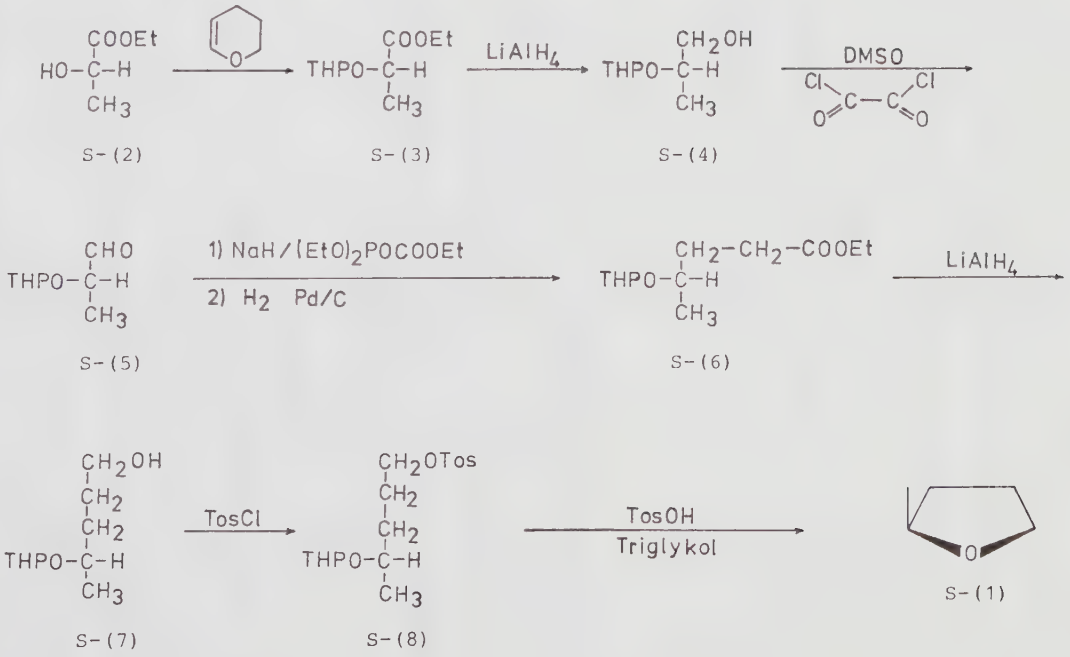
graphie untersucht. Für S-Ethyloxiran beträgt die Enantiomerenreinheit 92,6% und für R-2-Methyloxetan 90,8%; die Enantiomerenreinheit von S-Äpfelsäure wurde an Chirasil-Val[132] zu 88,9% bestimmt. Offensichtlich erfolgt bei der Umkristallisation des THP-geschützten Ditosylats S-(25) eine Anreicherung des S-Antipoden. Obgleich diese Reaktionsfolge für präparative Zwecke völlig ungeeignet ist, verknüpft sie erstmals S-Ethyloxiran (24) und R-2-Methyloxetan (1) mit der Absolutkonfiguration der S-Äpfelsäure. Außerdem wurde somit S-Milchsäureethylester (3), 2S,3R-Threonin (13a) bzw. 2S,3S-Allothreonin (13b) mit S-Äpfelsäure über S-Ethyloxiran (24) und R- bzw. S-2-Methyloxetan (1) korreliert.

2.3 S-2-Methyltetrahydrofuran

Optisch aktives 2-Methyltetrahydrofuran (1) dient als chirales Lösungsmittel bei asymmetrischen Grignard-Reaktionen.[148] Die Darstellung von optisch aktivem (1) erfolgt durch Racematspaltung von Tetrahydrofurfurylalkohol,[149] anschließender Tosylierung und $LiAlH_4$-Reduktion.[150]

S-1,4-Pentandiol, der Vorläufer von S-(1), ist durch eine "chiral pool"-Synthese, ausgehend von S-Glutaminsäure,[151] in 4 Reaktionsschritten erhältlich. Die Vermutung, daß bei der Diazotierung der Aminosäure Racemisierung auftritt, wird indirekt von Mori[152] bestätigt, der eine kristalline Zwischenstufe bis zum konstanten Drehwert mehrmals umkristallisiert. Die Überführung von 1,4-Pentandiol in 2-Methyltetrahydrofuran (1) würde nochmals 4 Reaktionsschritte erfordern. Zur Synthese von S-(1) wurde daher eine

Schema 17: Synthese von S-2-Methyltetrahydrofuran



neue 7-stufige Synthese (vgl. Schema 17), ausgehend von S-Milchsäureethylester (2) (ee 94,6%),[123] gewählt. Die OH-Gruppe von S-(2) wurde durch Umsetzung mit 2,3-Dihydropyran zu S-(3) geschützt. Die nachfolgende $LiAlH_4$-Reduktion liefert S-(4); der Literaturdrehwert[153] für S-(4) $\alpha_D^{25} = +16,75°$ unterscheidet sich von dem gefundenen Wert $\alpha_D^{20} = -5,0°$ (in Substanz) beträchtlich. Nach eigenen Untersuchungen läßt sich das Diastereomerenverhältnis von S-(4) bei der Aufarbeitung, z.B. durch Destillation oder durch Chromatographie an Kieselgel, mühelos variieren; jede Fraktion ergibt einen anderen Drehwert. Es ist daher sinnlos, bei derartigen Diastereomerengemischen einen Drehwert anzugeben.

Der THP-geschützte Alkohol S-(4) wird nach der Swern-Methode[154] (DMSO, Oxalylchlorid) in 87%iger Ausbeute zum geschützten Aldehyd S-(5) oxidiert. Die Kettenverlängerung des Aldehyds S-(5) um zwei C-Atome erfolgt nach Wadsworth-Horner-Emmons-Variante[155, 156] mit Phosphonoessigsäuretriethylester. Das bei dieser Reaktion erhaltene Olefingemisch wird direkt mit Pd/Aktivkohle zu S-(6) hydriert. S-(6) wird mit $LiAlH_4$ zu S-4(2'Tetrahydropyranyloxy)pentan-1-ol (7) reduziert, das anschließend zu S-(8) tosyliert wird. Das THP-geschützte Tosylat S-(8) zersetzt sich sehr leicht. Die Abspaltung der Schutzgruppe von S-(8) unter leicht sauren Bedingungen (HCl oder TosOH) liefert in geringer Ausbeute das ungeschützte 1-Tosyloxypentan-4-ol; stets erfolgt die sofortige Cyclisierung des freien Tosylats zu S-(1). Derivate von 1,4-Pentandiol mit entsprechenden Abgangsgruppen sind extrem säuren- und basenlabil.[157] Die Abspaltung der Schutzgruppe von S-(8) und die anschließende Cyclisierung zu S-(1) erfolgt daher

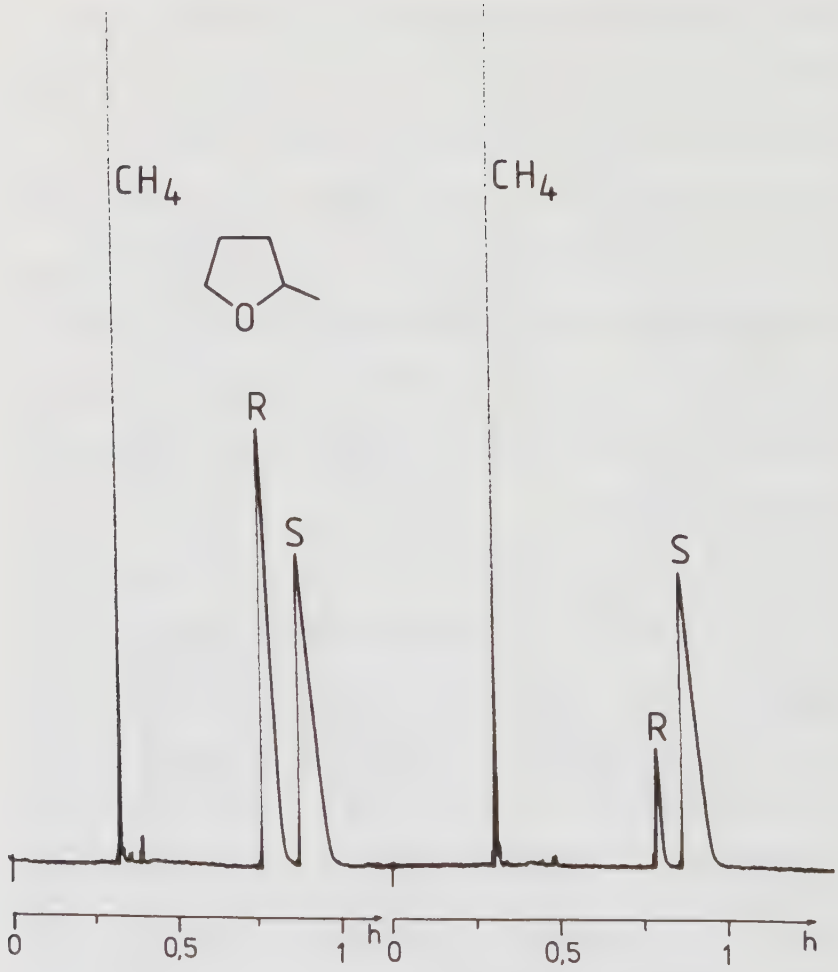
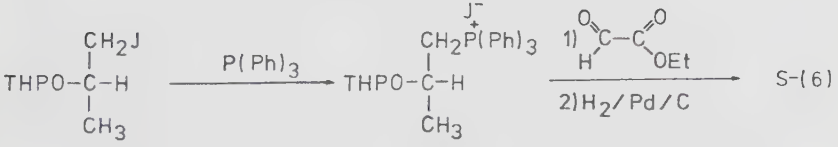


Abb. 14: Bestimmung der Enantiomerenreinheit von S-2-Methyltetrahydrofuran (1) an Ni(HFB-1R-Nop)$_2$ (0,05 m in Squalan) bei 60°C. Säule: 100 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 2,1 ml/min N_2. Links: racemisches (1), Rechts: S-(1) [ee 75,2%].

in einer Eintopfreaktion durch Umsetzung von S-(8) mit TosOH in Triglykol bei 100°C; S-(1) weist eine Enantiomerenreinheit von 75,2 ±0,5% auf (bestimmt an Ni(HFB-1R-Nop)$_2$, vgl. Abb. 14). Damit ergibt sich folgender korrigierter Drehwert für optisch reines S-(1): α_D^{27} = +23,6 ±0,2° (in Substanz), Lit.:[157] α_D^{27} = +21,3 ±0,2° (in Substanz).

Da die Ausgangsverbindung S-(2) eine Enantiomerenreinheit von 94,6% besitzt, verläuft die Synthese von S-(1) mit einer Racemisierung von maximal 9,7%. Als Hauptursache für diese Racemisierung kann der enolisierbare Aldehyd S-(5) angesehen werden, da die Racemisierung bei der Cyclisierung höchstens 1% beträgt (vgl. Kap. 2.4). Aldehyde lassen sich bei verschiedenen Synthesen als Racemisierungsursache diskutieren.[158,159] Um die racemisierungsanfällige Aldehydstufe S-(5) zu umgehen, wurde versucht, THP-geschütztes 1-Jodpropan-2-ol mit Triphenylphosphin zum entsprechenden Phosphoniumsalz umzusetzen; dieses sollte bei der Wittig-Kondensation mit Glyoxylsäureethylester und nachfolgender Hydrierung direkt S-(6) ergeben. Die Gesamtausbeuten an Phosphoniumsalz waren jedoch gering, so daß diese Variante nicht weiterverfolgt wurde.



2.4 S-2-Methyltetrahydropyran

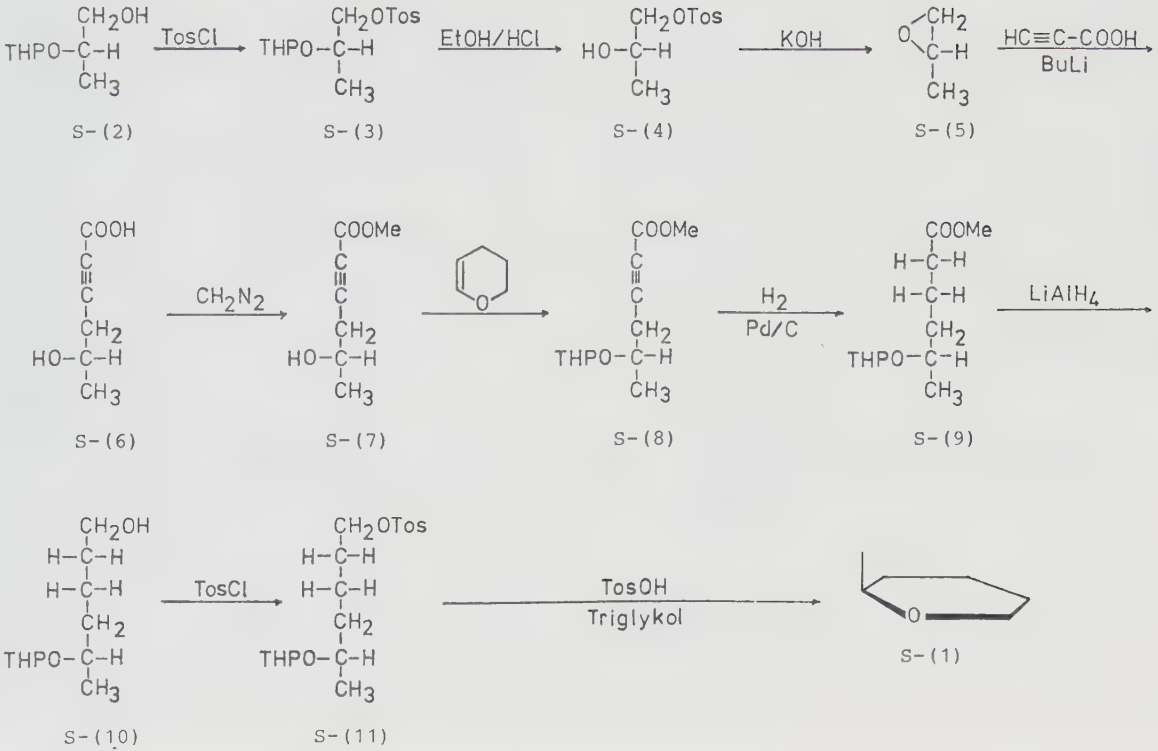
Zur Darstellung von S-2-Methyltetrahydropyran (1) wird ein optisch aktives Derivat der 5-Hydroxyhexansäure benötigt. Dieser C_6-Baustein ist durch modifizierte Wittig-Reaktion (vgl. Kap. 2.3) von Phosphonoessigsäuretriethylester mit geschütztem 3-Hydroxybutyraldehyd[126] zugänglich. Racemisierung ist in diesem Fall nicht zu befürchten, da sich das Asymmetriezentrum in der β-Position befindet. 3-Hydroxybutyraldehyd hoher Enantiomerenreinheit ist beispielsweise durch die in Kap. 2.2 beschriebene Synthese aus Milchsäureethylester erhältlich, es ist jedoch nicht sinnvoll, diesen Aldehyd nochmals um zwei C-Atome zu verlängern. Es soll deshalb versucht werden, ein Derivat des Milchsäureethylesters (ee 94,6%)[123] direkt mit einem funktionalisierten C_3-Fragment zu verlängern; dazu wurde der in Schema 18 aufgezeigte Syntheseweg gewählt.

S-2(2'Tetrahydropyranyloxy)butan-1-ol (2) wird mit Tosylchlorid zu S-(3) umgesetzt; die anschließende Abspaltung der THP-Schutzgruppe erfolgt mit verd. HCl in Ethanol. Cyclisierung von S-(4) mit 2N KOH ergibt in 60%iger Ausbeute S-Methyloxiran (5). Die Umsetzung von S-(4) mit KOH in Triglykol zu S-(5) verläuft dagegen mit sehr niedrigen Ausbeuten (vgl. Kap. 2.1.4).

Die Enantiomerenreinheit von S-(5) wurde durch Komplexierungschromatographie an $Ni(HFB\text{-}S\text{-}Methu)_2$ zu 94,3 $\pm$0,3% bestimmt, d.h. die Überführung von S-Milchsäureethylester (ee 94,6%) zu S-(5) verläuft praktisch racemisierungsfrei.

Die Kettenverlängerung erfolgt auf der Stufe des Oxirans S-(5) mit Propinsäure nach der Methode von Carlson et al.[160] Dazu

Schema 18: Synthese von S-2-Methyltetrahydropyran



läßt man das mit Butyllithium erzeugte Propinsäuredianion in THF/HMPT mit S-Methyloxiran (5) zwei Tage bei 20°C reagieren. Das Oxiran wird von dem C_3-Nucleophil in regiospezifischer Weise von der am wenigsten gehinderten Seite angegriffen und es entsteht die S-5-Hydroxyhexinsäure (6). Die Isolierung von S-(6) aus der Wasserphase erfolgt durch Aussalzen und durch kontinuierliche Etherextraktion. S-(6) wird anschließend mit Diazomethan zu S-(7) verestert. S-(7) ist nicht auf direktem Weg durch Umsetzung des Oxirans S-(5) mit dem Anion des Propinsäuremethylesters erhältlich, denn das Anion des Propinsäuremethylesters ist nur bei -50°C stabil und reagiert bei dieser Temperatur nicht mit Oxiranen.[159]

Die OH-Gruppe von S-(7) wird durch Umsetzung mit 2,3-Dihydropyran zu S-(8) geschützt. Die nachfolgende Hydrierung mit Pd/Aktivkohle ergibt S-(9). Die OH-Gruppe von S-(7) ist vor der Hydrierung zu schützen, da δ-Hydroxycarbonsäureester sehr leicht lactonisieren. Reduktion des Methylesters S-(9) zu S-(10) und anschließende Tosylierung liefern das geschützte Tosylat S-(11). Die Cyclisierung von S-(11) mit p-Toluolsulfonsäure in Triglykol ergibt in 53%iger Ausbeute S-2-Methyltetrahydropyran (1). Damit wurde erstmals S-(1) dargestellt [Gesamtausbeute 6% in 10 Syntheseschritten; Enantiomerenreinheit 91,8% (vgl. Abb. 15)].

Unter der Voraussetzung einer linearen Beziehung zwischen Enantiomerenzusammensetzung und Drehwert, errechnet sich für enantiomerenreines S-(1) ein Drehwert von $\alpha_D^{20} = +8,3 \pm 0,2°$ (in Substanz). Die maximale Racemisierung beträgt trotz dreimaliger Manipulation am Asymmetriezentrum nur 1,3%.

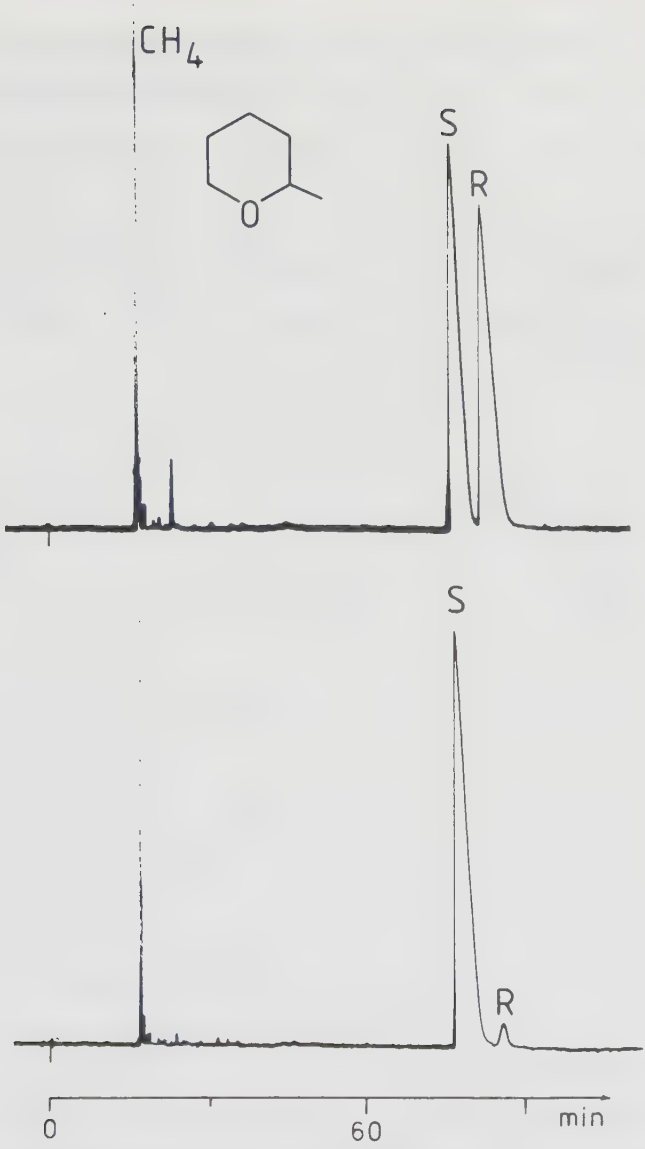
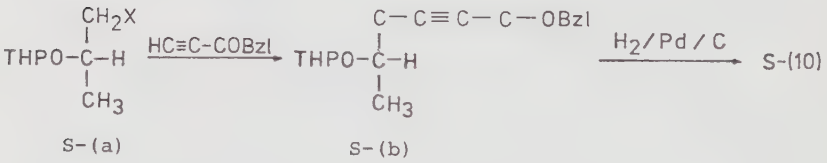


Abb. 15: Bestimmung der Enantiomerenreinheit von S-2-Methyltetrahydropyran (1) an Ni(HFB-1R-Nop)$_2$ (0,17 m in Squalan) bei 60°C. Oben: racemisches (1), Unten: S-(1) [ee 91,8%].

Die Synthese könnte man um 4 Reaktionsschritte verkürzen, indem man THP-geschütztes 1-Jod- bzw. 1-Brompropan-2-ol S-(a) mit dem Lithiumsalz des Propargylbenzylethers[161] zu S-(b) umsetzt. Die Hydrierung von S-(b) würde direkt S-(10) ergeben (vgl. Schema 18). Der Kupplungsschritt der Halogenide (a) mit Lithium-propargylbenzylether verläuft jedoch mit geringen Ausbeuten und einigen Nebenreaktionen, daher wurde diese Variante nicht weiterverfolgt.



S-(a) S-(b)

3. Enantioselektive Epoxidation prochiraler Olefine mit Molybdänperoxokomplexen

3.1 Allgemeines

Zur Synthese optisch aktiver Verbindungen stehen zwei Methoden zur Verfügung. Zum einen können bereits vorhandene optisch aktive Substanzen gezielt in die gewünschten Verbindungen umgebaut werden, diese "chiral pool"-Synthesen (vgl. Kap. 2) erfordern selbst bei der Darstellung einfachster chiraler Moleküle oft langwierige Synthesen, zum anderen können die optisch aktiven Verbindungen aus prochiralen, optisch inaktiven Vorstufen aufgebaut werden. Erfolgt dies unter achiralen Bedingungen, so erhält man das racemische Gemisch, das sich durch Racematspaltung in die beiden Antipoden trennen läßt (vgl. Kap. 1). Die Racematspaltung wird vermeidbar, wenn man die Bildung des neuen Asymmetriezentrums mit einer bereits vorhandenen chiralen Information steuert.

Bei der Hydrierung von prochiralen Olefinen wurden durch Einsatz optisch aktiver Katalysatoren bereits sehr große Erfolge errungen; heute lassen sich mit hochstereoselektiven Katalysatoren Enantiomerenausbeuten von >90% erzielen.[27] Bei der enantioselektiven Oxidation von Olefinen erreichte die Arbeitsgruppe von Sharpless einen großen Durchbruch; mit Hilfe des Ti^{4+}/Diethyltartrat/tert-Butylhydroperoxid-Systems verläuft die asymmetrische Epoxidation prochiraler Allylalkohole mit sehr hohen Enantiomerenausbeuten (ee >90%).[103,104]

Die enantioselektive Oxidation einfacher, nicht funktionalisierter Olefine gelingt dagegen bei Verwendung von Molybdän-

peroxokomplexen mit zweizähnigen chiralen Liganden; mit diesen Komplexen wurden Enantiomerenausbeuten von ca. 30% erzielt.[37,162]

Zur gezielten Verbesserung der derzeitigen Molybdänperoxokomplexe wäre eine genaue Kenntnis des Reaktionsmechanismus und der strukturellen Gegebenheiten innerhalb der aktivierten Komplexe, insbesondere in den für die asymmetrische Induktion entscheidenden Schritten, Voraussetzung. Da diese Mechanismen bisher unbekannt sind, erfolgt eine Weiterentwicklung der Peroxokomplexe in erster Linie empirisch über die Synthese neuer optisch aktiver Liganden oder durch strukturelle Variation bewährter Liganden.

3.2 Darstellung der optisch aktiven Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe

Die zur enantioselektiven Epoxidation nicht funktionalisierter Olefine verwendeten Molybdänkomplexe enthielten S-N,N-Dimethylmilchsäureamid (DMLA) bzw. S-N,N-Dimethyl-3-phenylmilchsäureamid (DMPLA) als zweizähnige chirale Liganden.[37,162] Diese Liganden erwiesen sich als sehr effektiv, denn es ließen sich damit Enantiomerenausbeuten von ca. 30% erzielen. Es erschien daher sinnvoll, strukturell verwandte Hydroxyamidliganden im Hinblick auf eine höhere Enantioselektivität bei Epoxidationen zu testen. Dazu wurden folgende Liganden ausgewählt (vgl. Abb.16):

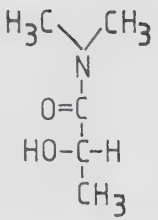
S-Milchsäurepiperidinamid (PLA)

S-2-Hydroxy-3-methylbuttersäurepiperidinamid (HMBPA)

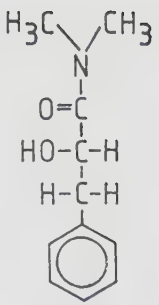
2S,3S-2-Hydroxy-3-methylpentansäurepiperidinamid (HMPPA)

S-3-Hydroxybuttersäurepiperidinamid (HBPA)

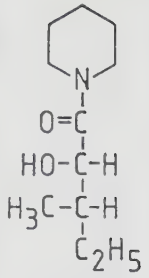
S-N-Acetylprolinol (AcPro) und S-N-Benzoylprolinol (BzPro).



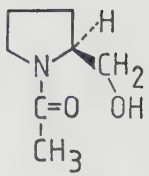
S-DMLA



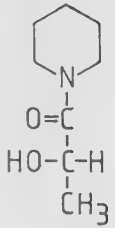
S-DMPLA



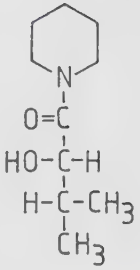
2S,3S-HMPPA



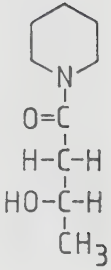
S-AcPro



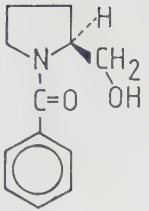
S-PLA



S-HMBPA



S-HBPA



S-BzPro

Abb. 16: Übersicht der dargestellten Hydroxyamidliganden

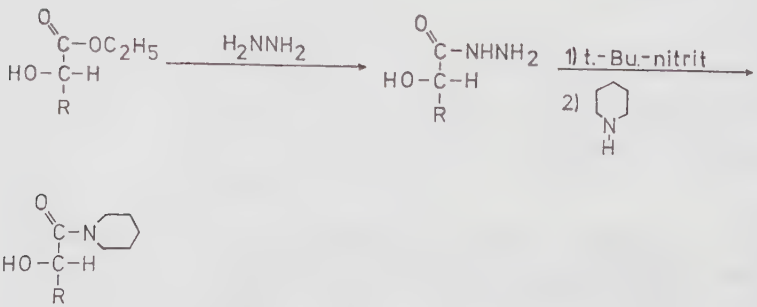
An diesen Systemen läßt sich der Einfluß

- der größeren Aminkomponente (Piperidin)
- verzweigter aliphatischer Gruppen (HMBPA)
- eines zweiten Chiralitätszentrums (HMPPA)
- der Stellung der OH-Gruppe (DMLA / PLA, HBPA, AcPro/BzPro)

auf die Enantiomerenausbeute untersuchen.

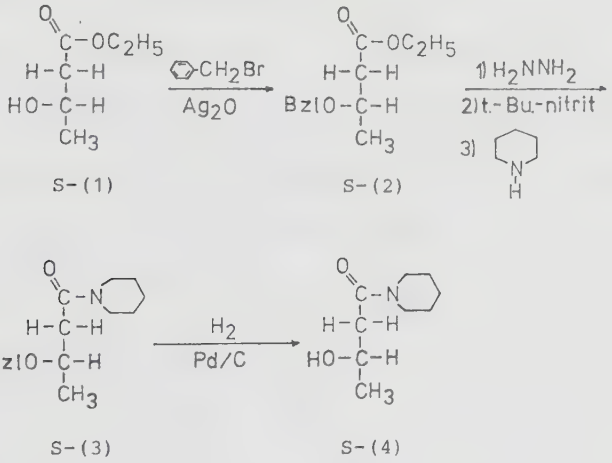
Die Darstellung der Dimethylamidliganden (DMLA, DMPLA) erfolgt in guter Ausbeute durch Umsetzung der Ethylester mit Dimethylamin.[162] Die Synthese der Piperidinamidliganden erfolgt bei PLA direkt durch Reaktion von S-Milchsäureethylester mit Piperidin (ee 94,6%);[123] die Ausbeute ist gering, da jedoch S-Milchsäureethylester kommerziell in großen Mengen zur Verfügung steht, wurde dieser Nachteil akzeptiert. Bei der Darstellung von HMBPA und HMPPA wird zuerst der entsprechende Ethylester mit Hydrazinhydrat zum Hydrazid umgesetzt, das dann über eine Azidkupplung[163] mit Piperidin den Hydroxyamidliganden ergibt (vgl. Schema 19); eine Blockierung der α-Hydroxygruppe ist nicht nötig.

Schema 19: Zur Synthese von HMBPA und HMPPA



Bei der Synthese von HBPA wird zuerst die OH-Gruppe von S-3-Hydroxybuttersäureethylester (1) als Benzylether[164] geschützt, da eine freie β-ständige OH-Gruppe bei der Azidkupplung Nebenreaktionen eingehen kann.[163] Hydrazidbildung, Azidkupplung mit Piperidin und anschließendes Abhydrieren der Benzylschutzgruppe liefern HBPA (vgl. Schema 20).

Schema 20: Synthese von HBPA

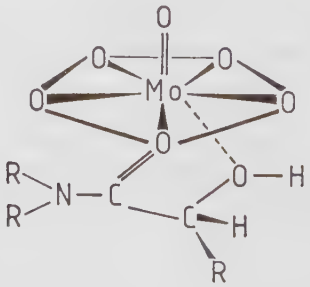


Größere Aminkomponenten (z.B. Tetramethylpiperidin oder Diisopropylamin) lassen sich durch die Azidmethode nicht einführen. Selbst bei Anwendung der Mischanhydrid- oder der Säurechloridmethode[163] ergeben diese sperrigen Amine extrem niedrige Ausbeuten.

Die Synthese von AcPro und BzPro gelingt durch direkte Acylierung von S-Prolinol mit Acetanhydrid[165] oder Benzoylchlorid.

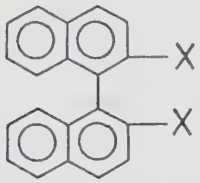
Die Darstellung der Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe erfolgt in Anlehnung an die von Mimoun gegebene Arbeitsweise[166] durch stöchiometrische Umsetzung der Liganden mit einer Lösung von MoO_3 in H_2O_2. Die Komplexe fallen beim Einengen der Reaktionslösung als gelbe pulvrige Festkörper aus; die Charakterisierung erfolgt in erster Linie durch die Elementaranalysen und durch die IR-Spektren. Die erhaltenen Komplexe zeigen im IR-Spektrum meist sehr charakteristisch die Mo=O-Schwingung bei ν = 950 - 970 cm^{-1} und die O-O-Schwingung (Dublett) bei ν = 850 - 880 cm^{-1}. Die Umsetzung von HBPA mit einer Lösung von MoO_3 und H_2O_2 ergibt einen Peroxokomplex, der nach der Elementaranalyse die Zusammensetzung $MoO(O_2)_2 \cdot H_2O \cdot$HBPA besitzt; das koordinierte Wasser läßt sich auch durch Trocknen über P_2O_5 im Hochvakuum nicht entfernen. Die übrigen Molybdän(VI)-komplexe weisen nach der Elementaranalyse die erwartete Stöchiometrie von einem Hydroxyamidliganden pro MoO_5-Einheit auf.

In Analogie zu den durch Röntgen-Strukturanalyse charakterisierten Komplexen $MoO(O_2)_2 \cdot H_2O \cdot$HMPT[167] und $MoO(O_2)_2 \cdot$DMLA[168] kommt auch für die neuen Molybdänperoxokomplexe eine pentagonal bipyramidale Struktur in Betracht, in der die Carbonylgruppe eine äquatoriale Position einnimmt, während die Hydroxygruppe (H_2O) axial koordiniert ist.



Bei der Umsetzung einer MoO_5-Lösung mit PLA konnte außer $MoO(O_2)_2 \cdot PLA$ noch ein weiterer Komplex isoliert werden. Im Gegensatz zum gelben $MoO(O_2)_2 \cdot PLA$ ist dieser Komplex gelborange und löst sich außerdem um ein vielfaches besser in organischen Lösungsmitteln; auch die IR-Spektren unterscheiden sich deutlich. Nach der Elementaranalyse könnte dieser Komplex die Summenformel $MoO_7 \cdot PLA$ besitzen. Genaue Auskunft über die Struktur wird die Röntgen-Strukturanalyse ergeben, die zur Zeit in Vorbereitung ist. Dieser Komplex wird im folgenden als Mo·PLA bezeichnet.

Den dargestellten Liganden ist gemeinsam, daß die Chiralität auf ein (bzw. zwei) C-Atom(e) fixiert ist. Neben diesen Liganden sollten auch Systeme mit axialer Chiralität getestet werden. Dazu bieten sich die atropisomeren Verbindungen der 1,1'Binaphthyl-Reihe an, wie z.B.:



X = OH

X = CH_2OH

Optisch aktive Derivate der 1,1'Binaphthyl-Reihe wurden bereits mit sehr großem Erfolg als chirale Erkennungseinheiten bei asymmetrischen Reduktionen[169-171] und enantioelektiven Polymerisationen[13] eingesetzt.

Sämtliche Versuche zur Darstellung der entsprechenden Molybdän-(VI)-oxodiperoxokomplexe scheiterten. Stets wurde der reine Ligand wieder zurückisoliert. Offensichtlich sind diese Binaphthylsysteme zu groß und zu sperrig, um mit dem Metall zu koordinieren.

Die Darstellung des N-Acetylephedrin-Komplexes mißlang ebenso; die gelbe Reaktionslösung zersetzte sich beim Einengen sehr rasch unter Gasentwicklung. Auf die Synthese aliphatischer Diolkomplexe (z.B. $MoO(O_2)_2 \cdot 2S,3S$-Butandiol)[162] wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet, da sich diese Komplexe oft spontan zersetzen.

3.3 Epoxidationsreaktionen der Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe mit trans-2-Buten

Die genaue und vor allem die schnelle Bestimmung der Enantiomerenreinheit des entstehenden Oxirans ist von entscheidender Bedeutung bei der enantioselektiven Epoxidation. Die Komplexierungsgaschromatographie ist hier die Methode der Wahl, denn sie erlaubt die kontinuierliche Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung während der gesamten Reaktionszeit ohne Aufarbeitung oder Reinigung des Reaktionsprodukts; da zudem die Elutionsreihenfolge der Oxiranantipoden bekannt ist (vgl. Kap. 1 und 2), läßt sich mit Hilfe der GC-Methode das Verhältnis der Enantiomere und gleichzeitig deren Absolutkonfiguration exakt bestimmen. Da die Gaschromatographie nur kleinste Probenmengen benötigt, konnten die Epoxidationsreaktionen in "head space"-Gläschen durchgeführt werden; dazu wurden ca. 20 mg des Peroxokomplexes in 2 - 3 ml Nitromethan gelöst und anschließend mit 1 - 2 ml gasförmigem Olefin versetzt. Als Testsubstrat wurde trans-2-Buten gewählt, da sich die Enantiomerenzusammensetzung des entstehenden trans-2,3-Dimethyloxirans an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$ sehr schnell und mit relativ hoher Genauigkeit ($\pm 2\%$) bestimmen läßt. Die Ergebnisse der Epoxidationsreaktionen sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Tab. 9: Epoxidationsreaktionen von trans-2-Buten mit Molybdänperoxokomplexen

Komplex	ee (%) bei 23°C	ee (%) bei 0°C	ee (%) bei -20°C
$MoO(O_2)_2$·DMLA	28,0 (R)	20,6 (R)	18,6 (R)
$MoO(O_2)_2$·PLA	25,6 (R)	22,4 (R)	15,4 (R)
"Mo·PLA"	48,6 (R)	53,0 (R)	55,0 (R)
$MoO(O_2)_2$·HBPA	11,2 (R)	6,9 (R)	-
$MoO(O_2)_2$·AcPro	3,0 (R)	2,5 (R)	-
$MoO(O_2)_2$·BzPro	3,4 (R)	1,2 (R)	-
$MoO(O_2)_2$·DMPLA	40,2 (R) nach 20 Min.	22,2 (R) nach 2 Std.	-
	17,6 (R) nach 20 Std.	16,8 (R) nach 26 Std.	
$MoO(O_2)_2$·HMPPA	22,2 (R) nach 30 Min.	14,7 (R)	-
	12,7 (R) nach 6 Std.		
$MoO(O_2)_2$·HMBPA	20,6 (R) nach 30 Min.	12,6 (R)	-
	16,8 (R) nach 6 Std.		

$MoO(O_2)_2$·DMLA bei 53°C: ee 27,9% (R)

$MoO(O_2)_2$·DMLA bei 38°C: ee 31,2% (R)

$MoO(O_2)_2$·DMLA bei 70°C: kein Epoxid mehr nachweisbar

$MoO(O_2)_2$·PLA bei 38°C: ee 26,3% (R)

$MoO(O_2)_2$·PLA bei 53°C: ee 27,0% (R)

Fehler $\pm$ 2%

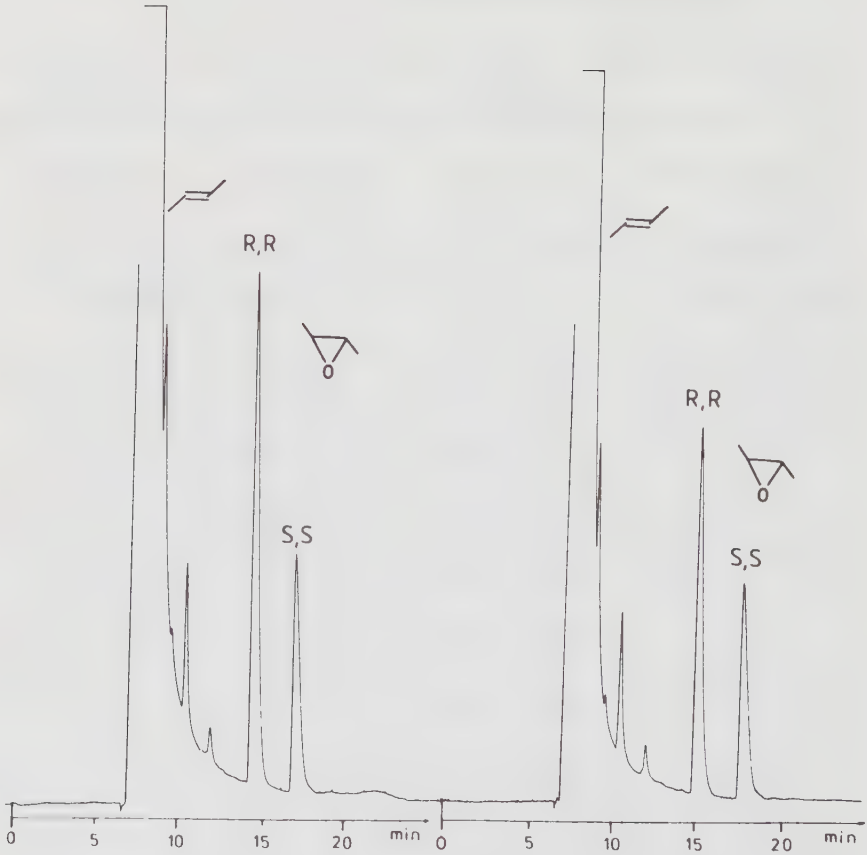


Abb. 17: Bestimmung der Enantiomerenausbeute der Epoxidationsreaktion von trans-2-Buten mit $MoO(O_2)_2 \cdot$DMPLA zu 2R,3R-trans-Dimethyloxiran an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$ (0,12 m in Squalan) bei 60°C. Links: nach 20 Min. (ee 40,2%), Rechts: nach 20 Std. (ee 17,6%) .

Abb. 18: Bestimmung der Enantiomerenausbeute der Epoxidationsreaktion von trans-2-Buten mit Mo·PLA zu 2R,3R-trans-Dimethyloxiran (ee 55,0%; bei -20°C) an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$ (0,12 m in Squalan) bei 55°C. Säule: 70 m x 0,5 mm Nickelkapillare, Trägergas: 3,0 ml/min N_2.

3.3.1 Diskussion der Ergebnisse

Mit Hilfe der dargestellten Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe ist die enantioselektive Epoxidation prochiraler Olefine möglich. Die in Tabelle 9 aufgelisteten Ergebnisse zeigen, wie stark die Enantioselektivität dieser Peroxosysteme von den Liganden abhängt.

Die Vergrößerung der Aminkomponente, also der Austausch von Dimethylamin (DMLA) gegen Piperidin (PLA), ergibt nur minimale Änderungen bei der Enantiomerenzusammensetzung der Oxirane. Größere Gruppen (HMBPA, HMPPA, DMPLA) anstelle der Methylgruppe der Milchsäureamidliganden verringern die Enantioselektivität jedoch sehr stark. Überraschend ist auch die hohe Enantiomerenausbeute beim $MoO(O_2)_2$·DMPLA-Komplex in der Anfangsphase von 40,2%, die dann auf 17,6% abnimmt (vgl. Abb. 17).

Einen bedeutenden Einfluß übt auch die Stellung der OH-Gruppe aus; die asymmetrische Induktion fällt kontinuierlich von der α-Position der OH-Gruppe (DMLA, PLA) über die β-Position (HBPA) zur γ-Position (AcPro, BzPro) fast auf Null ab. Eine Ausnahme bildet der uncharakterisierte Mo·PLA-Komplex, der die höchste Enantiomerenausbeute liefert (vgl. Abb. 18).

Wie sind diese Ergebnisse zu interpretieren?

Bezüglich des Mechanismus der Epoxidation mit Molybdänperoxokomplexen existieren mehrere Vorstellungen. Aufgrund der beim $MoO(O_2)_2$·HMPT-Komplex gesammelten Ergebnisse geht man beim Mimoun-Mechanismus[172] davon aus, daß der in der äquatorialen Ebene koordinierte HMPT-Ligand von einem Olefinmolekül verdrängt wird. Die Olefin-Metall-Wechselwirkung ist eine Lewis-Säure / Lewis-Base-Beziehung, da Mo^{VI} keine π-Elektronen zur Rückbin-

dung hat. Das Olefin verliert daher bei der Koordination seinen nucleophilen Charakter, es wird elektrophil; damit wird ein nucleophiler Angriff des koordinierten Sauerstoffs (Peroxogruppe) über eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition möglich. Der entstehende fünfgliedrige Dioxametallacyclus zerfällt irreversibel in das Oxiran und in den reduzierten Molybdänkomplex.

Ähnlich soll auch die enantioselektive Epoxidation mit dem $MoO(O_2)_2 \cdot$DMLA-Komplex verlaufen (vgl. Abb. 19). Hier verdrängt das Olefin die äquatorial koordinierte Carbonylgruppe und ermöglicht so die Bildung des Dioxametallacyclus. Die beobachtete asymmetrische Induktion wird damit erklärt, daß während des gesamten Epoxidationsvorgangs der chirale zweizähnige Ligand durch seine OH-Gruppe in der axialen Position gebunden bleibt.

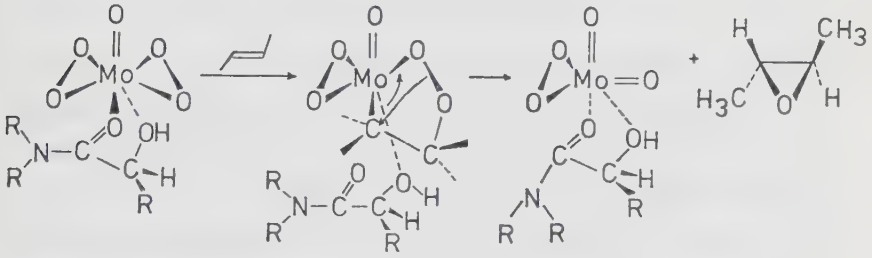


Abb. 19: Mimoun-Mechanismus

Dieser Mechanismus wird allerdings von Modena[173] in Frage gestellt; er schlägt dagegen folgenden Reaktionsweg vor:
Das Olefin wird nicht an das Metall koordiniert, sondern direkt durch einen elektrophilen Angriff des Peroxosauerstoffs oxidiert (vgl. Abb. 20).

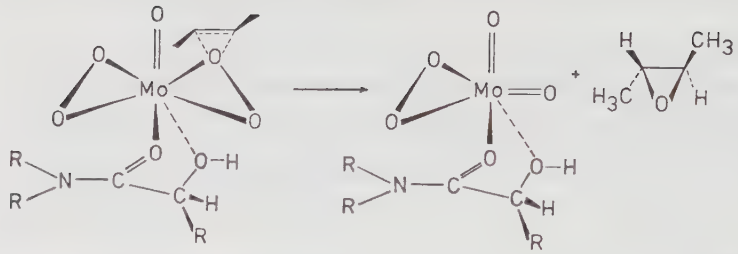


Abb. 20: Modena-Mechanismus

Diese Hypothese ist ein direktes Analogon zu der Epoxidation von Olefinen mit Persäuren nach dem Bartlett-Mechanismus.[174] Ein stichhaltiger Beweis für diesen Mechanismus wird durch das Experiment erbracht, daß mit Hilfe chiraler HMPT-verwandter Derivate ein Transport von MoO_5-Einheiten aus der wäßrigen in die organische Phase möglich ist und daß diese Addukte bei der anschließenden Epoxidation eine asymmetrische Induktion ergeben. Dies ist nach dem Mimoun-Mechanismus nicht zu erwarten.
Ein dritter Mechanismus stammt von Sheldon,[175] der auf die Möglichkeit hinweist, daß die Epoxidation mit Molybdänverbindungen über Molybdän-Diol-Komplexe verläuft; auf diesen Mechanismus soll später noch genauer eingegangen werden.
Keiner dieser Mechanismen erklärt vollständig die gefundenen Resultate. So kann beispielsweise der Mimoun-Mechanismus nicht erklären, weshalb der $MoO(O_2)_2 \cdot H_2O \cdot$HBPA-Komplex eine Enantioselektivität zeigt, denn nach den Vorstellungen von Mimoun müßte der in der äquatorialen Ebene koordinierte chirale Ligand durch das Olefin vollständig aus der Koordinationssphäre des Komplexes verdrängt werden, da die axiale Position durch H_2O besetzt ist; somit wäre nur die Bildung von racemischem Oxiran

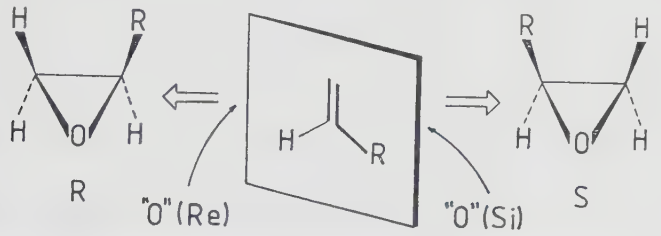
möglich. Verdrängt die Hydroxygruppe des HBPA-Liganden das axial koordinierte H_2O, so würden damit dieselben strukturellen Verhältnisse wie beim $MoO(O_2)_2 \cdot$DMLA-Komplex vorliegen (vgl. Abb. 19). Unter dieser Voraussetzung wäre nach dem Mimoun-Mechanismus[172] dieselbe Enantiomerenausbeute wie beim DMLA-Komplex (ee 28%) zu erwarten; man findet allerdings einen Enantiomerenüberschuß von nur 11,2%. Die Vorstellungen von Mimoun und Modena können auch die Abnahme der Enantiomerenausbeute beim $MoO(O_2)_2 \cdot$DMPLA-Komplex von 40,2% auf 17,6% nicht erklären; die Enantiomerenzusammensetzung des Oxirans müßte nach beiden Mechanismen konstant bleiben.

Die vorliegenden Ergebnisse führen daher zu der Annahme, daß mehrere Reaktionsmöglichkeiten existieren und daß das angreifende Olefin die axiale Position besetzt. Nach der Röntgen-Strukturanalyse, sowohl von $MoO(O_2)_2 \cdot H_2O \cdot$HMPT[167] als auch von $MoO(O_2)_2 \cdot$DMLA,[168] ist das in der äquatorialen Ebene koordinierte O-Atom (P=O; C=O) des Liganden stärker gebunden, als das O-Atom (-OH; H_2O) in der axialen Position. Es erscheint deshalb wahrscheinlicher, daß das Olefin mit der Hydroxygruppe (H_2O) um die axiale Position konkurriert, und daß der Carbonylsauerstoff in der äquatorialen Ebene koordiniert bleibt. Mit der Annahme, daß die Hydroxyamidliganden stets mit dem Carbonyl O-Atom in der äquatorialen Ebene und mit der Hydroxygruppe (H_2O) in der axialen Position koordinieren und daß kein Positionswechsel oder Gleichgewicht zwischen äquatorialer und axialer Position eintritt, kann erklärt werden, weshalb die Enantiomerenausbeute vom α-Hydroxy- zum β-Hydroxyamid abnimmt, denn unter diesen Voraussetzungen ist das Chiralitätszentrum beim β-Hydroxyamidliganden

weiter vom Koordinationszentrum des Olefins entfernt.
Unklar ist die Beobachtung, weshalb die AcPro/BzPro-Komplexe eine so geringe asymmetrische Induktion ergeben. Vermutlich üben die OH-Gruppen einen zusätzlichen synergetischen Einfluß bei der Koordination des Olefins aus, der von der α- zur γ-OH-Position abnimmt. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Mark,[162] der zeigte, daß für eine asymmetrische Induktion eine freie OH-Gruppe notwendig ist.
Die zeitliche Abnahme der Enantiomerenausbeute bei $MoO(O_2)_2$·DMPLA, $MoO(O_2)_2$·HMBPA und $MoO(O)_2$·HMPPA läßt sich wie folgt erklären: Die koordinative Mo....OH Bindung wird durch die sterische Hinderung der größeren Gruppen noch schwächer als beim $MoO(O_2)_2$·DMLA-Komplex. In der Anfangsphase kann das Olefin sehr leicht in der axialen Position koordinieren und wird mit einer hohen Enantioselektivität epoxidiert. Durch die entstehenden stark koordinierenden Abbauprodukte (Ketone, Aldehyde) des Oxirans wird dann die axiale Position für das Olefin nicht mehr so leicht zugänglich, daß aber dennoch Oxiran gebildet wird , und daß nun die asymmetrische Induktion etwas abnimmt, führt zu der Annahme, daß noch eine weitere Epoxidationsmöglichleit existiert; dies kann beispielsweise analog dem Modena-Mechanismus[173] erfolgen. Wie groß die Enantiomerenausbeute ist, hängt von den Energiedifferenzen der diastereomeren Übergangszustände und von den Gesamt-Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Reaktionswege ab. Die Temperaturabhängigkeit der Enantiomerenausbeute bei $MoO(O_2)_2$·DMLA und $MoO(O_2)_2$·PLA kann ebenfalls nur durch die Annahme mehrerer Epoxidationsmechanismen erklärt werden.

3.4 Stereoselektivität von $MoO(O_2)_2$·DMLA und Mo·PLA

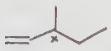
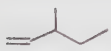
Ein tetraedrisch konfiguriertes Chiralitätszentrum C_{ABCO} entsteht durch Anlagerung eines Substituenten O (Sauerstoff) an die trigonal-planare Einheit C_{ABC}. Die Ebene C_{ABC} ist prochiral, wenn sich A, B und C voneinander unterscheiden. Für einen chiralen Molybdänkomplex sind die enantiotopen Seiten (Re und Si) unterscheidbar. Die Energiedifferenzen der diastereomeren Übergangszustände bei der Komplexierung der Olefine an dem chiralen Molybdänkomplex entscheiden, in welchem Verhältnis R- und S-konfigurierte Oxirane entstehen.



$MoO(O_2)_2$·DMLA und Mo·PLA unterscheiden sich bezüglich der Stereoselektivität dadurch, daß Mo·PLA höhere Enantiomerenausbeuten liefert. Betrachtet man die in Tabelle 10 aufgelisteten Ergebnisse, so fällt auf, daß überwiegend R-konfigurierte Oxirane gebildet werden, d.h. die Sauerstoffübertragung erfolgt von der Re-Seite.

Die Enantiomerenausbeute der Oxirane ist vom Substitutionsgrad der Olefine abhängig. Die Enantioselektivität nimmt in der Reihe Propen > 1-Buten > 3-Methyl-1-buten[37] ab und erreicht bei 3,3-Dimethyl-1-buten wieder ein Maximum; gleichzeitig erfolgt auch ein Konfigurationswechsel; das S-tert-Butyloxiran wird bevorzugt gebildet.

Tab. 10: Epoxidationsreaktionen von $MoO(O_2)_2$·DMLA und Mo·PLA bei 23°C

Olefin	$MoO(O_2)_2$·DMLA ee %	Mo·PLA ee %
	32,1 (R)	42,1 (R)
	27,4 (R)	31,4 (R)
	_a)	_a)
	34,5 (S)	31,5 (S)
	6,3 (R)b)	9,6 (R)b)
	11,8 (2S,3R)	23,2 (2S,3R)
	24,3 (R,R)	40,0 (R,R)
 rac	8,3 (2R,3R) 5,7 (2R,3S)	21,4 (2R,3R) 9,4 (2S,3R)
 S	50,6 (2S,3S)d) 49,4 (2R,3S)	51,1 (2S,3S)d) 48,9 (2R,3S)
	28,0 (R,R)	48,6 (R,R)
	0c)	_c)

a) kein Oxiran eindeutig nachweisbar

b) PLA bei 0°C: ee 7%
DMLA bei -5°C: ee 8,8%

c) bei 23°C bereits nach 30 Min. kein Oxiran mehr nachweisbar, daher wurde die Reaktion bei 0°C durchgeführt

d) Diastereomerenverhältnis

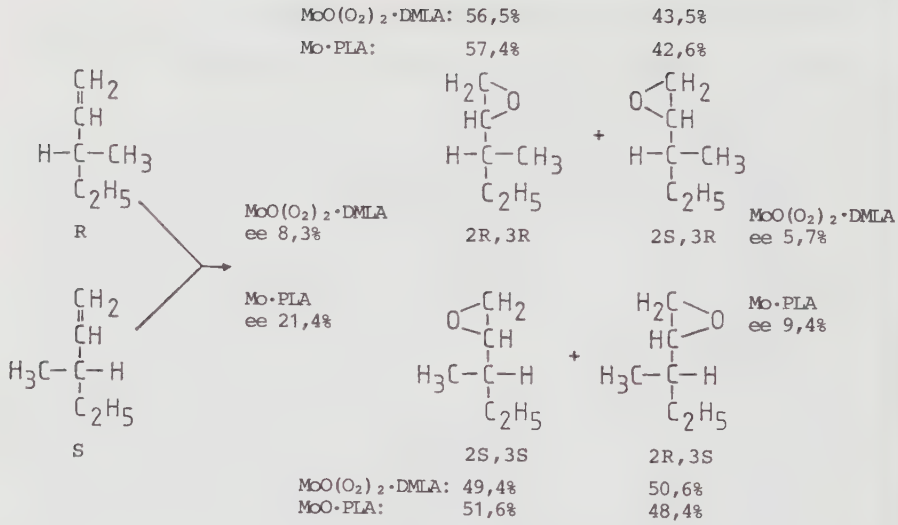
Ersetzt man bei trans-2-Buten eine Methyl- durch eine Ethylgruppe (trans-2-Penten), so beobachtet man ebenfalls eine Abnahme der Enantiomerenausbeute.

Bei trisubstituierten Olefinen (2-Methyl-2-buten) nimmt die asymmetrische Induktion besonders stark ab. Dies ist wahrscheinlich auf eine schlechtere Wechselwirkung des koordinierenden Olefins mit der chiralen Erkennungseinheit des Metallkomplexes infolge der sterischen Hinderung durch die zwei geminalen Methylgruppen zurückzuführen.

Bei cis-Olefinen (cis-2-Penten) müßte diese Wechselwirkung besser sein; der chirale Molybdänkomplex muß hier jedoch zwischen heteroprochiralen Ebenen (2Re 3Si/2Si 3Re) unterscheiden. Bei der Epoxidation von cis-2-Penten entsteht bevorzugt 2S,3R-2-Ethyl-3-methyloxiran. Dies führt zu der Vermutung, daß sich der chirale Komplex hauptsächlich an der Methylgruppe orientiert und die Sauerstoffübertragung, wie beim Propen, von der Re-Seite (Methylgruppe) erfolgt. Die asymmetrische Induktion ist nicht sehr groß, d.h. die Unterscheidung zwischen einer cis-vicinalen Methyl- und Ethylgruppe ist relativ gering.

Bei der geminalen Anordnung einer Methyl- und Ethylgruppe (2-Methyl-1-buten) ist eine enantiofaciale Diskriminierung nicht mehr möglich; es wird daher nur racemisches 2-Ethyl-2-methyloxiran gebildet.

Die Diastereoselektivität von $MoO(O_2)_2$·DMLA und Mo·PLA wird an 3-Methyl-1-penten getestet.



Bei der Epoxidation des racemischen Olefins entstehen zwei Diastereomerenpaare. Die Diastereoselektivität der beiden Komplexe ist beim S-Olefin sehr gering. Aus dem R-Olefin hingegen entsteht das 2R,3R-konfigurierte Oxiran bevorzugt. Das Verhältnis der Diastereomerenpaare ist bei $MoO(O_2)_2$·DMLA annähernd gleich. Bei Mo·PLA entstehen die Diastereomerenpaare jedoch in unterschiedlichen Mengen; es wird mehr R-Olefin epoxidiert, d.h. hier liegt eine kinetische Racematspaltung des Olefins vor.

In keinem der durchgeführten Epoxidationsversuche wurde ein Anzeichen für eine kinetische Racematspaltung des Oxirans beobachtet; die asymmetrische Induktion beruht daher auf einer enantiofacialen Diskriminierung der prochiralen Olefine durch die chiralen Metallkomplexe. Aus den Ergebnissen lassen sich keine weiteren mechanistischen Rückschlüsse ziehen.

3.5 Epoxidation mit Molybdänperoxo-/Diol-Systemen

Nach der analytischen Charakterisierung der Epoxidationssysteme sollten die Komplexe zum Schluß auf ihre präparative Verwendung getestet werden. Als Testsubstrat wurde trans-Stilben gewählt; das Olefin wurde für die Reaktion in zehnfachem Überschuß eingesetzt. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Dünnschichtchromatographie. In der Anfangsphase wurden Spuren von gebildetem Oxiran detektiert; kurz darauf wurden neben wenig 2,3-Diphenyloxiran bereits Abbauprodukte sichtbar. Nach 2 Stunden ließen sich nur noch Nebenprodukte nachweisen. Die Nebenprodukte wurden als Ketone und Aldehyde identifiziert. Diese Ergebnisse wurden inzwischen durch die Arbeitsgruppe von Kagan bestätigt.[176]

Die durch Lewis-Säuren begünstigten Umlagerungen von Oxiranen sind bekannt.[177,178] Bei Molybdänperoxokomplexen lassen sich diese Nebenreaktionen durch Zugabe von Amiden (z.B. DMF) teilweise unterdrücken.[176] Es erschien daher von Interesse, wie sich die Amidzugabe auf die Enantiomerenausbeute auswirkt. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 11. Die Zugabe von 1 Äquivalent DMF oder PLA zu der Reaktionslösung ist ohne Einfluß auf die Enantiomerenausbeute (vgl. Tab. 9). Überschüssiges DMF setzt die asymmetrische Induktion jedoch merklich herab. Offensichtlich konkurrieren diese Donormoleküle mit dem Olefin um Koordinationsstellen, die für die asymmetrische Induktion von entscheidender Bedeutung sind oder sie verdrängen den chiralen Liganden teilweise aus der Koordinationssphäre des Komplexes.

Tab. 11: Epoxidationsreaktionen mit Molybdänperoxo-/Diol-Systemen

Komplex	Äquivalent von L	Olefin	ee (%)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 DMF	trans-2-Buten	25,3 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	2 DMF	trans-2-Buten	17,8 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 S-PLA	trans-2-Buten	25,8 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 S-1,2-Propandiol	trans-2-Buten	52,2 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 2S,3S-Butandiol	trans-2-Buten	93,2 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	2 2S,3S-Butandiol	trans-2-Buten	76,8 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 2R,3R-Butandiol	trans-2-Buten	89,8 (S)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 S-3-Methyl-pentan-1-ol	trans-2-Buten	30,0 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 2S,3S-3-Methyl-1,2-pentandiol	trans-2-Buten	23,4 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 S-3-Methyl-1,2-butandiol	trans-2-Buten	28,0 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 R-3,3-Dimethyl-1,2-butandiol	trans-2-Buten	0
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 S-1,3-Butandiol	trans-2-Buten	19,4 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 2S,3S-Butandiol + 1 DMF	trans-2-Buten	59,2 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot BzPro$	1 2S,3S-Butandiol	trans-2-Buten	83,6 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot DMLA$	1 2S,3S-Butandiol	trans-2-Buten	75,6 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot DMLA$	1 2S,3S-Butandiol + 1 DMF	trans-2-Buten	56,4 (R) (nach 14 Std) 75,2 (R) (nach 48 Std)
$MoO(O_2)_2 \cdot DMLA$	1 2R,3R-Diethyl-tartrat	trans-2-Buten	22,6 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot HMPT$	1 2S,3S-Butandiol	trans-2-Buten	59,6 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 2S,3S-Butandiol	trans-2-Penten	95,4 (R)
$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$	1 2S,3S-Butandiol	1-Buten	>70 (R)

Inspiriert durch diese Beobachtung wurde nun 2S,3S-Butandiol zugesetzt. Bereits nach kurzer Zeit wurde sichtbar, daß der S-Antipode des Oxirans stark abnahm. Nach 10 Stunden betrug der Enantiomerenüberschuß von trans-2R,3R-Dimethyloxiran 93%. Um zu beweisen, daß das trans-2R,3R-Dimethyloxiran nicht aus 2S,3S-Butandiol entstanden ist, wurden trans-2-Penten (vgl. Abb. 21) und 1-Buten mit demselben System epoxidiert. Auch bei diesen Versuchen war der Enantiomerenüberschuß extrem hoch. Die Epoxidationsreaktion mit trans-2-Penten (vgl. Abb. 21) zeigt, daß die hohe Enantiomerenausbeute des Oxirans auf eine kinetische Racematspaltung zurückzuführen ist; zu Beginn der Reaktion entstehen 2R,3R- und 2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran, nach 12 Stunden ist der 2S,3S-Antipode fast vollkommen verschwunden (ee 95,4%).

Daraufhin wurden mehrere optisch aktiven Alkohole getestet (vgl. Tab. 11). Die in der Tabelle aufgelisteten Ergebnisse sind die gefundenen Enantiomerenausbeuten nach 12 - 16 Stunden Reaktionsdauer. Von den untersuchten Alkoholen liefert jedoch nur S-1,2-Propandiol einen annähernd hohen Enantiomerenüberschuß wie 2,3-Butandiol. Bemerkenswert ist, daß das eingesetzte Diol die Absolutkonfiguration des entstehenden Oxirans steuert (vgl. $MoO(O_2)_2 \cdot$PLA / 2R,3R- bzw. 2S,3S-Butandiol). Am Beispiel von $MoO(O_2)_2 \cdot$BzPro und $MoO(O_2)_2 \cdot$HMPT wird deutlich, daß der eingesetzte Metallkomplex von sekundärer Bedeutung ist, denn $MoO(O_2)_2 \cdot$BzPro bzw. $MoO(O_2)_2 \cdot$HMPT ergeben zusammen mit 2S,3S-Butandiol 2R,3R-Dimethyloxiran mit einer Enantiomerenreinheit von 59,6% bzw. 83,6% (vgl. Tab. 9).
Die Vermutung liegt daher nahe, daß intermediär der $MoO(O_2)_2 \cdot$2,3-Butandiol-Komplex durch Ligandenaustausch entsteht. Dieser

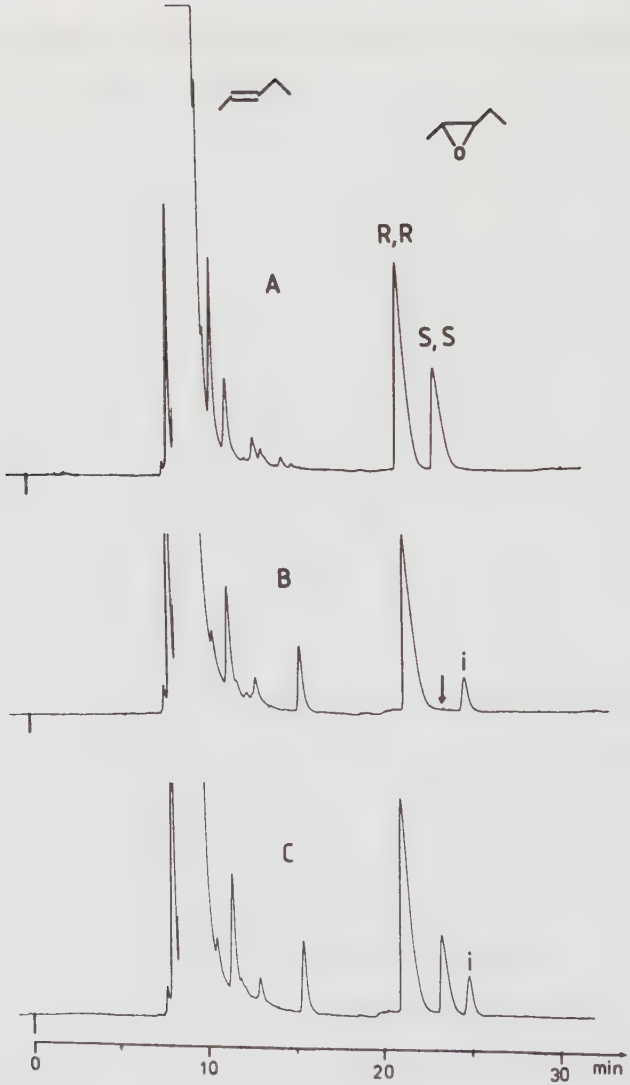


Abb. 21: Bestimmung der Enantiomerenausbeute der Epoxidationsreaktion von trans-2-Penten mit dem $MoO(O_2)_2$/2S,3S-Butandiol-System zu 2R,3R-2-Ethyl-3-methyloxiran (1) an $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Cam)_2$. A: nach 30 Min., B: nach 14 Std. (ee 95,4%), C: nach 15 Std. und Zugabe von racemischem (1). i=Verunreinigung.

bereits bekannte Diol-Komplex[162] zeigt jedoch eine unterschiedliche Reaktivität im Vergleich mit den Molybdänperoxo/Diol/Amid-Systemen. Bei der Oxidation von trans-2-Buten liefert der $MoO(O)_2$·2S,3S-Butandiol-Komplex 2R,3R-Dimethyloxiran mit einer Enantiomerenreinheit von 65%, das gebildete Oxiran wird allerdings in kürzester Zeit wieder zerstört. Anzeichen für eine kinetische Racematspaltung des Oxirans wurden ebenfalls nicht gefunden, d.h. selbst wenn der $MoO(O_2)_2$·Butandiol-Komplex durch Ligandenaustausch entsteht, üben die Amidliganden einen starken synergetischen Effekt aus.

Zu welchen Produkten die Oxiranantipoden abgebaut werden, ist im Augenblick noch völlig unklar. Möglicherweise entstehen Mo(VI)-Diol-Komplexe analog dem Sheldon-Mechanismus.[175] Sheldon fand, daß bei der $MoO_2(acac)_2$-katalysierten Epoxidation von Olefinen mit tert-Butylhydroperoxid immer Diolkomplexe entstehen. Diese Komplexe bilden sich aus dem entstandenen Oxiran und dem Mo-Katalysator; $Mo(O)_2$·Diol-Komplexe wurden bereits mit mäßigem Erfolg bei der enantioselektiven katalytischen Epoxidation verwendet (ee 10%).[179] Die Isolierung und Charakterisierung der Abbauprodukte der Oxiranantipoden konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

Die präparative Verwendung des Molybdänperoxo/Diol/DMF-Systems wurde an trans-Stilben untersucht. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung nach 14 Stunden ergibt in 10%iger chemischer Ausbeute 2R,3R-Diphenyloxiran. Das Oxiran zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20}$= +141,2° (c = 0,27; Benzol), [Lit.:[180] $[\alpha]_D^{20}$ = +357° (c = 0,59; Benzol)], dies entspricht einer optischen Reinheit von 38%. Die Reaktion ist noch nicht optimiert, wahrscheinlich wurde sie zu

früh gestoppt, zumal festgestellt wurde, daß bei der Epoxidation von trans-2-Buten mit dem Diol/DMF-System das Maximum der Enantiomerenausbeute erst nach 48 Stunden erreicht wird.
Die analytischen Untersuchungen zeigten, daß mit Hilfe des Molybdänperoxo/2,3-Butandiol-Systems die Darstellung von Oxiranen hoher Enantiomerenreinheit aus nicht funktionalisierten Olefinen möglich ist; es erscheint daher sinnvoll diese Methode auf präparative Beispiele zu übertragen.
Durch die neuen Molybdänperoxo/Diol-Systeme eröffnen sich daher interessante Perspektiven hinsichtlich

- der Darstellung optisch aktiver Oxirane aus nicht funktionalisierten Olefinen
- der kinetischen Racematspaltung racemischer Oxirane
- der katalytischen Epoxidation.

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

NMR-Spektroskopie

^{1}H-NMR-Spektren: Modelle WH 90 (Meßfrequenz 90 MHz) und WP 80 (Meßfrequenz 80 MHz) der Firma Bruker (δ-Werte in ppm).

^{13}C-NMR-Spektren: Modelle WP 80 (Meßfrequenz 20.115 MHz), HFX 90 (Meßfrequenz 22.628 MHz), WH 90 (Meßfrequenz 22.628 MHz) und WM 400 (Meßfrequenz 100.62 MHz) der Firma Bruker (δ-Werte in ppm).

Massenspektroskopie

Modell 711 der Firma Varian MAT. GC-MS: Varian MAT 112S.

Drehwerte

Polarimeter 141 der Firma Perkin-Elmer (thermostatisiert).

Schmelzpunkte

Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma Büchi, Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

IR-Spektroskopie

Geräte der Firma Perkin-Elmer.

Gaschromatographie

Fractovap 2101, 2150 und 2350 der Firma Carlo Erba.

Folgende Säulen wurden verwendet:

a) Zur Bestimmung der chemischen Reinheit der dargestellten Verbindungen 2 m x 2,2 mm Glassäulen, gefüllt mit 0V17 bzw. FFAP auf Chromosorb.

b) Für die Komplexierungsgaschromatographie wurden 100m x 0,5mm und 70 m x 0,5 mm Nickelkapillaren (Handy & Harman, Norristown, PA, USA) verwendet.

c) Die Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung von Amino- und Hydroxycarbonsäuren wurde nach entsprechender Derivatisierung[74,132] auf 20 m x 0,3 mm Glaskapillaren, belegt mit Chirasil-Val,[36] durchgeführt. Die Peaks wurden mit einem Spectra Physics (System I) Integrator ausgewertet. Herrn Allmendinger, Herrn Gerhardt, Herrn Nicholson und Herrn Koppenhöfer sei dafür an dieser Stelle gedankt. Die Auswertung der Peaks erfolgte im übrigen durch Integration (Minigrator, Spectra Physics) oder durch Ausschneiden und Auswiegen der Peaks.

Flüssigchromatographie

Die dargestellten Verbindungen wurden außerdem mittels Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von DC-Fertigplatten 60 F_{254} der Firma Merck, Darmstadt, auf Einheitlichkeit überprüft. Folgende Fließmittelsysteme wurden verwendet:

A: Essigester, Petrolether 60/90, 2:3

B: Essigester, Petrolether 60/90, Pyridin, 2:3:0,001

C: Methylenchlorid, Petrolether 60/90, 2:3

D: Methylenchlorid Petrolether 60/90, Pyridin, 2:3:0,001

E: Benzol, Petrolether 60/90, 2:3

F: Benzol, Ether, 2:3

G: Benzol, Chloroform, Methanol, Wasser, 40:40:40:5

Die Platten wurden mit I_2-Dampf, $FeCl_3$-Methanol, Schwefelsäure-Methanol, Ninhydrin[181] und Chlor-Tolidin[181] entwickelt.

Als Säulenfüllmaterial für präparative Trennungen wurde Kieselgel Si60 der Firma Merck, Korngröße 0,040 - 0,063 mm, sowie der Firma Machery und Nagel, Korngröße 0,063 - 0,2 mm, verwendet. Die gesammelten Fraktionen wurden in der Regel durch HPLC auf ihre Einheitlichkeit geprüft.

HPLC-Anlage

Pumpe Modell M 6000 A der Firma Waters Assoc.,
Detektor Uvikon LCD 725 der Firma Kontron,
Injektionssystem Modell 7125 der Firma Rheodyne.
Es wurden 250 mm x 4,6 mm Säulen, gefüllt mit LiChrosorb Si60, (Merck), Korngröße 10 µm, benützt. Theoretische Bodenzahl für Benzol (Fließmittel n-Hexan) 8000 - 10000.

Gase und Lösungsmittel

Dreiring-Stickstoff wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Diethylether, THF und Monoglyme wurden über Natrium/Benzophenon destilliert. Methylenchlorid und Chloroform wurden über eine Säule mit basischem Al_2O_3 gereinigt. Die anderen Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden absolutiert.

Reagenzien

Folgende Terpene wurden von der Firma Haarmann und Reimer, Holzminden, zur Verfügung gestellt: Menthol $[\alpha]_D^{25} = -49,9°$ (c = 9;EtOH), Pulegon $\alpha_D^{20} = +23,6°$ (in Substanz), Carvon $\alpha_D^{20} = +57,3°$ (in Substanz), Thujon $\alpha_D^{20} = -12,0°$ (in Substanz), β-Pinen $[\alpha]_D^{25} = -18,9°$ (in Substanz).
Campher (Merck) $[\alpha]_D^{20} = +39,6°$ (c = 2; Benzol).
4-Cholesten-3-on (EGA-Chemie) $[\alpha]_D^{20} = +90,0°$ (c = 1,5; $CHCl_3$).

S-(-)-Milchsäureethylester (Fluka) 1. Charge: $\alpha_D^{26} = -12,0°$ (in Substanz) ee 96,6 $\pm$0,2% (verwendet für die Darstellung von S-2-Methyloxetan und für die Synthese optisch aktiver Spiroketale). 2. Charge: $\alpha_D^{20} = -12,2°$ (in Substanz) ee 94,6 $\pm$0,1% (verwendet für die Darstellung von S-2-Methyltetrahydrofuran, S-2-Methyltetrahydropyran und S-Piperidinlactamid).

S-(-)-Äpfelsäure (EGA-Chemie) $[\alpha]_D^{20} = -25,6°$ (c = 5; Pyridin) ee 88,9 $\pm$0,2%.

R-(-)-2-Aminobutanol (Fluka) $\alpha_D^{20} = -7,3°$ (in Substanz) ee 66,5 $\pm$0,5%.

S-(-)-Phenylmilchsäure (Degussa) $[\alpha]_D^{20} = -22,0°$ (c = 1,5; Wasser).

2,3-Dihydropyran (EGA-Chemie) wurde über KOH, Ethylvinylether (Fluka) über K_2CO_3, destilliert.

Bäckerhefe der Firmen FALA, BÄKO, Sinner, Moormann.

Titantetraisopropylat (EGA-Chemie).

Molybdän(VI)-oxid (Prolabo).

Methyllithium wurde aus Methyljodid und Lithium in Ether dargestellt. Doppeltitration nach Gilman[182] ergab 0,8 - 1,2 m Lösungen.

Tert-Butylhydroperoxid (70%ige Lsg. von EGA-Chemie) wurde durch azeotrope Destillation mit CCl_4 absolutiert.[183] Der Gehalt an tert-Butylhydroperoxid wurde durch Titration mit $Na_2S_2O_3$ festgestellt.[183] Es wurden 1,2 - 1,4 m Lösungen hergestellt.

Diazomethan wurde aus Nitrosomethylharnstoff hergestellt.

Folgende Verbindungen wurden nach den angegebenen Literaturstellen hergestellt: 1-Hydroxy-3,3-dimethylbutanon-2 in 2 Stufen aus 3,3-Dimethylbutanon-2,[96] 2R,3R- Weinsäurediethylester

durch azeotrope Veresterung mit Ionenaustauscher (Dowex 50WX8),[116] α_D^{20} = +9,5° (in Substanz), Propinsäure durch Oxidation von Propargylalkohol,[184] α-Acetyl-γ-methylbutyrolacton aus Acetessigester und Methyloxiran,[185] 2-Ethylprop-2-en-1-ol in 2 Stufen aus Formaldehyd und Butyraldehyd.[186]

Die racemischen Oxirane wurden, sofern nicht käuflich erhältlich, aus den entsprechenden Olefinen durch Epoxidation mit m-Chlorperbenzoesäure (FLUKA) dargestellt.

Die Olefine wurden von EGA-Chemie und von Fluka bezogen.

3S-3-Methylpentan-1-ol, 2S-2-Hydroxy-3-methylbuttersäureethylester, 2S,3S-2-Hydroxy-3-methylpentansäureethylester sowie die entsprechenden Diole wurden in dankenswerter Weise von Herrn Leyrer zur Verfügung gestellt.

Oxeton wurde von Herrn Koppenhöfer zur Verfügung gestellt.

2. Nickel(II)-bis-β-diketonate

2.1 1R,5S-(+)-Nopinon

Entsprechend der Lemieux-Johnson Methode[187] gibt man zu 24,5 g (0,18 mol) 1S,5S-(-)-β-Pinen in 900 ml Dioxan 1 g (3,9 mmol) Osmiumtetroxid. Die Mischung wird 20 Min. im Dunkeln gerührt. Anschließend tropft man innerhalb von 2 Std. eine Suspension von 77 g (0,36 mol) $NaIO_4$ in 300 ml H_2O zu. Die Reaktionsmischung wird 10 Std. bei 20°C gerührt, dann filtriert man das ausgefallene $NaIO_3$ ab und wäscht mit viel Ether nach. Die H_2O-Phase wird abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die gesamten org. Phasen werden bei Normaldruck eingeengt. Der Rückstand wird im Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 12,1 g (48%)

Sdp.: 87 - 88°C / 12 mm Hg

α_D^{25} = +16,4° (in Substanz), Lit.:[48] $[\alpha]_D^{25}$ = +16,9° (in Substanz)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 214,7; 57,8; 41,0; 40,2; 32,6; 25,7; 25,1; 21,9; 21.2.

2.2 1S,5S-(-)-4-Methylthujon

4-(Hydroxymethyl)thujon (2)

Nach der Literaturvorschrift[52] werden 40 g (0,26 mol) Thujon (1) in 400 ml 10%igen methanolischem KOH mit 40 ml 38%iger Formalinlösung umgesetzt.

Ausbeute: 28 g (58%)

Sdp.: 92 - 93°C / 0,05 mm Hg

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 208,3; 68,7; 54,3; 42,0; 32,4; 27,6; 19,7;16,4; 15,4.

4-(Tosylmethyl)thujon (3)

20 g (0,11 mol) (2) in 200 ml Pyridin werden bei -15°C mit 21 g (0,11 mol) Tosylchlorid versetzt. Man rührt 5 Std. bei -10°C und 10 Std. bei 20°C. Das Reaktionsgemisch wird mit Benzol aufgenommen, mit eiskalter 2N H_2SO_4 pyridinfrei und mit NaCl-Lsg. neutral gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das farblose Öl kristallisiert nach einiger Zeit.

Ausbeute: 33 g (89%)

Fp.: 51°C, Lit.:[52] 52°C

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 211,8; 145,0; 132,5; 129,8; 127,9; 74,3; 51,8; 42,6; 32,3; 28,0; 27,3; 21,6; 16,9; 15,3

$C_{18}H_{24}O_4S$ (336,43) Ber.: C 64,26 H 7,19 S 9,53

Gef.: C 64,44 H 7,24 S 9,89.

4-Methylthujanol (4)

25 g (74,3 mmol) (3) in 100 ml THF werden zu einer Suspension aus 6 g $LiAlH_4$ in 400 ml THF getropft. Man rührt anschließend 20 Std. bei 20°C und hydrolysiert dann das Reaktionsgemisch durch vorsichtige Zugabe von 30 ml H_2O. Der entstehende Niederschlag wird mit Ether extrahiert. Die org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und der Rückstand über eine Vigreuxkolonne fraktioniert.

Man erhält 9,8 g (78%).

Sdp.: 56 - 57°C / 0,4 mm Hg

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 80,3; 77,8; 44,0; 40,2; 36,4; 35,1; 34,6; 33,5; 33,2; 32,9; 29,6; 29,0; 24,3; 21,9; 20,3; 20,1; 19,9; 19,7; 14,6; 12,5.

4-Methylthujon (5)

Nach der Literaturvorschrift[52] werden 16,8 g (0,1 mol) (4) in 350 ml Aceton bei 15°C mit 60 ml einer CrO_3-Lsg., dargestellt aus 26,7 g CrO_3, 23 ml H_2SO_4 und 100 ml H_2O, versetzt. Nach beendeter Zugabe rührt man 30 Min., verdünnt dann mit 350 ml H_2O und extrahiert mit Ether. Die org. Phasen werden mit $NaHCO_3$ und NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Man erhält 12,5 g (75%) (5).

Sdp.: 81 - 82°C / 12 mm Hg

$[\alpha]_D^{20} = -23,4°$ (c = 1,7; $CHCl_3$), $\alpha_D^{20} = -21,2°$ (in Substanz),

Lit.:[52] $[\alpha]_D^{20} = -19,9°$ (3,7% in $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 220,9; 48,3; 39,8; 32,6; 31,4; 27,0; 26,4; 20,5; 19,9; 19,7; 16,5.

2.3 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Heptafluorbutyrylketone[48]

Unter N_2-Atmosphäre wird bei -20°C zu einer 0,8 molaren Methyllithium/Ether-Lsg. eine äquimolare Menge Diisopropylamin getropft. Man rührt 30 Min. bei -20°C, gibt dann das in Ether gelöste Terpenketon (Steroidketon) zu, rührt anschließend weitere 30 Min. bei -20°C und kühlt dann auf -60°C ab. Bei -60°C tropft man Heptafluorbuttersäurechlorid in Ether zu. Die Reaktionsmischung wird nun 1 Std. bei -60°C gerührt, anschließend läßt man die Reaktionstemperatur langsam auf +20°C ansteigen. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen, mit konz. HCl auf pH 2 angesäuert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die org. Phase wird mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und

eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel und anschließender Destillation.

3-Heptafluorbutyryl-1R,4R-(+)-campher (HFB-1R-Cam)

170 ml 0,8 molare Methyllithium/Ether-Lsg. (136 mmol), 19 ml (135 mmol) Diisopropylamin, 20,4 g (134 mmol) 1R,4R-(+)-Campher, 20 ml (134 mmol) Heptafluorbuttersäurechlorid. Der nach der Aufarbeitung erhaltene Rückstand enthält noch unumgesetzten Campher. Dieser wird durch Sublimation bei 35 - 40°C / 15 mm Hg entfernt. Anschließend wird an Kieselgel chromatographiert (System E); damit entfällt die Nachreinigung über das Na-Salz.

Ausbeute: 10,6 g (23%), farblose Flüssigkeit

Sdp.: 55 - 57°C / 0,05 mm Hg, Lit.:[49] 65 - 80°C / 1 mm Hg

α_D^{20} = +170,8° (in Substanz), $[\alpha]_D^{20}$ = +126,5° (c = 2,7; CCl_4)

Lit.:[49] $[\alpha]_D^{20}$ = +124° (c = 2,6; CCl_4)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 213,9; 58,1; 49,0; 47,7; 47,6; 30,2; 26,7; 20,3; 18,2; 8,5.

3-Heptafluorbutyryl-1R,5S-(+)-nopinon (HFB-1R-Nop)

84 ml 0,8 molare Methyllithium/Ether-Lsg. (67 mmol), 9,5 ml (67 mmol) Diisopropylamin, 9,3 g (67 mmol) 1R,5S-(+)-Nopinon, 10 ml (67 mmol) Heptafluorbuttersäurechlorid. Reinigung: System C.

Ausbeute: 7,0 g (38%), farblose Flüssigkeit

Sdp.: 69 - 71°C / 0,5 mm Hg

α_D^{20} = +22,9° (in Substanz)

MS: m/e 334 (M^+, 52%); 319 (54%); 292 (59%); 165 (60%); 137 (18%); 121 (44%); 105 (100%); 94 (61%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 210,5; Triplett 159,8; Triplett 119,2; Triplett 116,3; Multiplett 111,8; 108,3; 54,9; 39,6; 39,1; 27,2; 25,5; 25,4; 21,4.

2-Heptafluorbutyryl-1S,5S-(-)-4-methylthujon (HFB-S-Methu)

84 ml 0,8 molare Methyllithium/Ether-Lsg. (67 mmol), 9,5 ml (67 mmol) Diisopropylamin, 11,2 g (67 mmol) 1S,5S-(-)-4-Methylthujon, 10 ml Heptafluorbuttersäurechlorid. Reinigung: System C.

Ausbeute: 6,2 g (26%), farblose Flüssigkeit

Sdp.: 73 - 74°C / 0,4 mm Hg

α_D^{20} = -145,2° (in Substanz)

MS: m/e 362 (M^+, 8%); 347 (23%); 334 (65%); 319 (26%); 305 (20%); 291 (85%); 263 (28%); 165 (20%); 83 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 211,9; 198,2; Triplett 193,0; Triplett 118,9; Triplett 116,1; Multiplett 108,3; 56,5; 50,0; 32,8; 31,9; 28,9; 25,9; 20,5; 20,3; 19,2; 14,8.

6-Heptafluorbutyryl-5R,2S-(-)-menthon (HFB-5R,2S-Men) und 6-Heptafluorbutyryl-5R,2R-(+)-isomenthon (HFB-5R,2R-Isomen)

Eine Mischung aus 150 ml konz. H_2SO_4 und 15 ml H_2O wird auf -30 - -40°C abgekühlt, die H_2SO_4 wird dabei sulzig. Dann gießt man 26,2 g (0,17 mol) 5R,2S-(-)-Menthon, α_D^{20} = -27,7° (in Substanz), dazu und läßt die Reaktionsmischung unter Rühren langsam auftauen; zum Schluß wird auf 30°C erwärmt. Die gelbe Reaktionslösung wird auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Destillation ergibt 19 g einer 2:3 Isomenthon/Menthonmischung, α_D^{20} = +29,7° (in Substanz). 10,3 g (67 mmol) dieses Gemisches

werden mit 84 ml 0,8 m Methyllithium/Ether-Lsg., 9,5 ml Diisopropylamin und 10 ml Heptafluorbuttersäurechlorid umgesetzt. Der nach der Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird zur Entfernung des unumgesetzten Menthon/Isomenthon zuerst destilliert. Die bei 60 - 75°C / 0,02 mm Hg erhaltene Fraktion enthält (HFB-Men) und (HFB-Isomen). Dieses Gemisch wird mehrmals an Kieselgel (System E) chromatographiert. Man erhält 4,7 g (20%) Heptafluorbutyryl-5R,2S-(-)-menthon,

Sdp.: 67 - 69°C / 0,02 mm Hg; Fp.: 38°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +80,0° (c = 1,3; $CHCl_3$); (HFB-5R,2S-Men) direkt aus (-)-Menthon; $[\alpha]_D^{20}$ = +83,5 (c = 1; $CHCl_3$)

MS: m/e 350 (M^+, 42%); 335 (32%); 308 (52%); 252 (25%); 239 (62%); 181 (33%); 83 (88%); 69 (96%); 55 (100%);

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 206,9; Triplett 192,2; Quartett 122,9; Multiplett 110,2; Triplett 108,0; 67,0; 56,9; 37,3; 33,0; 28,5; 26,1; 20,8; 20,3; 18,5.

sowie 2,1 g (9%) Heptafluorbutyryl-5R,2R-(+)-isomenthon.

Sdp.: 68°C / 0,02 mm Hg, farblose Flüssigkeit

α_D^{20} = +147,9° (in Substanz), $[\alpha]_D^{20}$ = +115,7° (c = 3; $CHCl_3$)

MS: m/e 350 (M^+); 181 (100%), identisch mit dem MS-Spektrum von HFB-Men.

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 209,0; 197,9; 63,7; 58,0; 48,7; 36,5; 28,7; 27,7; 27,4; 27,3; 20,4; 19,9.

6-Heptafluorbutyryl-5R-(+)-pulegon (HFB-R-Pul)

84 ml 0,8 m Methyllithium/Ether-Lsg., 9,5 ml Diisopropylamin, 10,2 g (67 mmol) 5R-(+)-Pulegon, 10 ml Heptafluorbuttersäurechlorid. Reinigung: System E.

Ausbeute: 6,0 g (26%), gelbe Flüssigkeit

Sdp.: 85 - 87°C / 0,5 mm Hg; $\alpha_D^{20} = -62,1°$ (in Substanz)

MS: m/e 348 (M^+); 320 (47%); 333 (15%); 313 (15%); 179 (100%); 151 (23%); 123 (82%); 109 (27%); 67 (45%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 199,0; 190,3; Triplett 169,5; 153,7; 144,4; 130,7; 125,9; Multiplett 124,9; 116,2; Multiplett 111,6; Multiplett 98,6; 67,2; 34,0; 31,8; 28,1; 27,8; 27,1; 24,8; 24,5; 23,1; 22,7; 21,9; 20,3; 19.7.

2-Heptafluorbutyryl-(+)-4-cholesten-3-on (HFB-(+)-Chol)

34 ml 0,8 m Methyllithium/Ether-Lsg., 3,4 ml Diisopropylamin, 9 g (24 mmol) (+)-4-Cholesten-3-on, 3,5 ml Heptafluorbuttersäurechlorid. Das Lithiumsalz fällt beim Abkühlen auf -60°C aus, man gibt daher noch THF zu. Bei der Aufarbeitung wird mit Essigester extrahiert. Reinigung: System C. Zur Entfernung des komplexierten Eisens wird der dunkelrote Rückstand in EtOH gelöst und mit 20%iger KCN-Lsg. versetzt. Anschließend wird mit Essigester/H_2O aufgenommen und die wässerige Phase mit kalter 2N H_2SO_4 auf pH 2 - 3 angesäuert. Die org. Phase wird mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Man erhält so ein gelbliches Öl.

Ausbeute: 4,9 g (36%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 188,9; 174,2; 121,5; 106,2; 56,2; 55,8; 52,9; 42,4; 39,8; 39,6; 39,5; 36,1; 35,6; 34,8; 32,5; 31,3; 28,1; 28,0; 27,1; 24,1; 23,8; 22,7; 22,4; 21,4; 18,5; 18,0; 11,8; 8,4.

6-Heptafluorbutyryl-5S-(+)-carvon (HFB-S-Car)

125 ml 0,8 m Methyllithium/Ether-Lsg., 14,1 ml Diisopropylamin, 15,3 g (100 mmol) 5S-(+)-Carvon, 15 ml Heptafluorbuttersäurechlorid. Reinigung: System C.

Ausbeute: 9,5 g (27%), gelbe Flüssigkeit

Sdp.: 74 - 80°C / 0,2 mm Hg; α_D^{20} = +184,2° (in Substanz)

MS: m/e 346 (M^+, 98%); 331 (37%); 318 (12%); 305 (100%); 177 (34%); 149 (17%); 135 (71%); 108 (75%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 195,0; Triplett 193,0; 190,3; Triplett 165,9; 146,0; 145,2; 143,3; 142,4; 134,9; 134,3; Multiplett 124,9; 114,3; 113,0; 110,6; 59,0; 45,2; 38,1; 37,9; 37,6; 30,7; 28,2; 21,4; 19,4; 15,8; 15,3; 15,2.

2.4 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Nickel(II)-bis-β-diketonate

Unter N_2-Atmosphäre werden 0,15 g paraffinfreies NaH in 50 ml Ether suspendiert (im Falle von HFB-Cam und HFB-Chol wird THF verwendet). Anschließend gibt man 1 g des β-Diketon-Liganden in 10 ml Ether (THF) langsam zu. Man rührt 2 Std. bei 20°C, filtriert das überschüssige NaH rasch ab, wäscht mit 50 ml Ether nach, engt am Rotationsverdampfer ein und trocknet zum Schluß 0,5 Std. im Hochvakuum. Man erhält in fast quantitativer Ausbeute die glasig aufgetriebenen Natriumsalze. Die Natriumsalze sollten rasch weiterverarbeitet werden, da sie zum Teil hydrolyseempfindlich sind. Das Natriumsalz wird dann in 100 ml Ethanol gelöst und mit 0,35 g $NiCl_2 \times 6H_2O$ in 50 ml Ethanol versetzt. Man erhält sofort eine tiefgrüne Lösung, die 15 Std. bei

20°C gerührt wird. Anschließend filtriert man vom ausgefallenen NaCl ab, engt ein und sublimiert den Rückstand im Hochvakuum.

Nickel(II)-bis(3-heptafluorbutyryl-1R,4R-(+)-campherat)
[Ni(HFB-R-Cam)$_2$]

1 g Ligand (2,9 mmol), Sublimation: 180°C / 0,04 mm Hg.
Ausbeute: 640 mg (59%), hellgrünes Pulver; Fp.: 105 - 130°C
$[\alpha]_D^{20}$ = +30,3° (c = 0,35; $CHCl_3$), Lit.:[49] $[\alpha]_D^{20}$ = +123,9° (c = 0,7; $CHCl_3$)

$C_{28}H_{28}F_{14}NiO_4$ (753,18) Ber.: C 44,65 H 3,75
Gef.: C 44,51 H 4,01.

Nickel(II)-bis(3-heptafluorbutyryl-1R,5S-(+)-nopinonat)
[Ni(HFB-1R-Nop)$_2$]

1 g Ligand (3,0 mmol), Sublimation: 190 - 200°C / 0,04 mm Hg.
Ausbeute: 450 mg (42%), leuchtendgrünes Pulver
Fp.: 90 - 105°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -51° (c = 0,47; $CHCl_3$)
MS: m/e 724 (M^+, Ni^{58}, 100%); 709 (17%); 682 (55%); 390 (91%); 362 (42%); 348 (42%)

$C_{26}H_{24}F_{14}NiO_4$ (725,16) Ber.: C 43,06 H 3,34
Gef.: C 43,04 H 3,77.

Nickel(II)-bis(2-heptafluorbutyryl-1S,5S-(-)-4-methylthujonat)
[Ni(HFB-S-Methu)$_2$]

1 g Ligand (2,8 mmol), Sublimation: 130°C / 0,03 mm Hg.
Ausbeute: 800 mg (74%), dunkelgrünes Pulver
Fp.: 65 - 85°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -92,1° (c = 0,37; $CHCl_3$)
MS: m/e 781 (M + 1, Ni^{58}, 18%); 481 (17%); 418 (35%); 346 (42%); 331 (47%); 69 (100%)

$C_{30}H_{32}F_{14}NiO_4$ (781,27) Ber.: C 46,12 H 4,13

Gef.: C 45,82 H 4,58.

Nickel(II)-bis(6-heptafluorbutyryl-5R,2S-(-)-menthonat)

[Ni(HFB-5R,2S-Men)$_2$]

1 g Ligand (2,9 mmol), Sublimation: 140°C / 0,05 mm Hg.

Ausbeute: 400 mg (37%), grüne wachsartige Masse

$[\alpha]_D^{20}$ = -28,0° (c = 0,4; $CHCl_3$)

MS: m/e 756 (M^+, Ni^{58}, 13%); 741 (40%); 406 (5%); 350 (20%); 55 (100%)

$C_{28}H_{32}F_{14}NiO_4$ (757,25) Ber.: C 44,41 H 4,26

Gef.: C 44,31 H 4,74.

Nickel(II)-bis(6-heptafluorbutyryl-5R-(+)-pulegonat)

[Ni(HFB-R-Pul)$_2$]

1 g Ligand (2,9 mmol), Sublimation: 140°C / 0,05 mm Hg.

Ausbeute: 720 mg (66%), olivgrüne spröde Masse

Fp.: 85 - 93°C (unter Braunfärbung)

$[\alpha]_D^{20}$ = -25,9° $\pm$0,6° (c = 0,15; $CHCl_3$)

MS: m/e 752 (M^+, Ni^{58}, 23%); 737 (10%); 404 (30%); 348 (16%); 149 (100%)

$C_{28}H_{24}F_{14}NiO_4$ (753,21) Ber.: C 44,65 H 3,75

Gef.: C 45,38 H 4,16.

Nickel(II)-bis(6-heptafluorbutyryl-5R,2R-(+)-isomenthonat)

[Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$]

1 g Ligand (2,9 mmol), Sublimation: 140°C / 0,05 mm Hg.

Ausbeute: 750 mg (69%), grünes Pulver

Fp.: 83 - 100°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -110,2° (c = 0,4; $CHCl_3$)

MS: m/e 756 (M^+, Ni^{58}, 15%); 741 (44%); 406 (4%); 350 (28%); 55 (100%)

$C_{28}H_{32}F_{14}NiO_4$ (757,25) Ber.: C 44,41 H 4,26
Gef.: C 44,70 H 4,70.

Nickel(II)-bis(2-heptafluorbutyryl-(+)-4-cholesten-3-onat)
[Ni(HFB-(+)-Chol)$_2$]

1,2 g Ligand (2,1 mmol); das ausgefallene NaCl wird abzentrifugiert, die überstehende Lösung eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 980 mg (78%), gelbgrünes Pulver

Fp.: 150 - 220°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -108,7° (c = 0,46; $CHCl_3$)

MS: m/e 1216 (M^+, Ni^{58}, 5%); 580 (12%); 281 (35%); 207 (22%); 57 (100%)

$C_{62}H_{84}F_{14}NiO_4$ (1218,03) Ber.: C 61,13 H 6,95
Gef.: C 59,15 H 6,87.

Nickel(II)-bis(6-heptafluorbutyryl-5S-(+)-carvonat)
[Ni(HFB-S-Car)$_2$]

1 g Ligand (2,9 mmol), Sublimation: 140°C / 0,05 mm Hg.

Ausbeute: 750 mg (69%), gelbgrünes Pulver

Fp.: 138 - 142°C (unter Braunfärbung)

$[\alpha]_D^{20}$ = +399,8° (c = 0,6; $CHCl_3$)

MS: m/e 748 (M^+, Ni^{58}, 85%); 707 (100%); 665 (18%); 551 (26%); 403 (23%); 346 (18%)

FD: m/e 748 (M^+)

$C_{28}H_{24}F_{14}NiO_4$ (749,18) Ber.: C 44,89 H 3,23
Gef.: C 44,76 H 3,51.

3. Gaschromatographie

Für die Komplexierungsgaschromatographie an Nickel(II)-Chelaten wurden ausschließlich Nickelkapillaren verwendet, um den elektrolytischen Metallaustausch zwischen Säulenwand und Komplex auszuschließen. Für die thermodynamischen Messungen wurde stets dieselbe Nickelsäule (100 m x 0,5 mm) benutzt.
Vor jeder neuen Belegung wurde die Kapillare sechsmal mit abs. $CHCl_3$ ausgewaschen. Zur Darstellung der Belegflüssigkeit wurden ca. 20 mg Komplex und 200 mg Squalan (entspricht etwa 0,15 molal) in 3 ml abs. $CHCl_3$ gelöst. Die Belegung der Kapillarsäule erfolgt nach der dynamischen Methode.[188] Unter Verwendung eines Teflonfüllblocks[49] wird die Belegflüssigkeit mit einem Stickstoffüberdruck von 0,45 atü durch die Kapillare gepresst. Anschließend wird die Säule 12 Std. mit einem Stickstoffstrom (0,45 atü) gespült. Dann wird die Kapillare in den Injektor eingebaut und 2 Tage bei 80°C unter einem leichten Stickstoffstrom ausgeheizt. Das Säulenende (ca.30 cm) wird dann mit einer Flamme ausgeglüht und in den Detektor eingebaut, wobei Totvolumina zu vermeiden sind.
Bei 60°C, einem Trägergasdruck (N_2) von 0,3 atü und einem Splitverhältnis von ca. 1:20 beträgt die theoretische Trennstufenzahl bezüglich n-Octan etwa n = 80000. Die Trennstufenzahl nimmt für komplexierende Substrate mit steigendem Retentionszuwachs erwartungsgemäß ab (für S-tert-Butyloxiran beträgt n = 20000).

Zur Bestimmung der thermodynamischen Parameter wurden zusammen mit dem Substrat Methan (zur Ermittlung der Totzeit) und n-Octan

(als Referenzstandard) gleichzeitig eingespritzt. Die Chromatogramme wurden graphisch ausgewertet, indem man die Nettoretentionszeiten als Abstand zwischen dem Methanpeak und den Peakspitzen der Substrate bestimmte. Aus dem Quotient der Nettoretentionszeiten von Substrat und Standard (n-Octan) werden dann die Retentionsverhältnisse r_0 (Squalansäule) und r (Säule mit Metallchelat) berechnet. Innerhalb einer Meßreihe waren die r bzw. R'-Werte konstant ($R' \pm 0{,}03$).

4. Spiroketale

4.1 2S,5R/S-2-Ethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonan (Chalcogran)[69] (2)

Analog der Literaturvorschrift [69] werden 2,8 g (21,9 mmol) α-Acetyl-γ-butyrolacton (5, R_1 = H) in 10 ml THF und 2 ml HMPT bei 0°C zu einer gerührten Suspension von 1,0 g NaH (80%ig in Paraffinöl) in 40 ml THF getropft. Man rührt 30 Min. bei 20°C, kühlt auf -15°C ab und setzt 15 ml BuLi zu. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 30 Min. auf 10 - 15°C erwärmt. Anschließend kühlt man auf 0°C ab und gibt 1,5 g (20,8 mmol) S-Ethyloxiran [6, $R_2 = C_2H_5$; $\alpha_D^{20} = -8,7°$ (in Substanz), ee > 99,5% (s. S. 142)] in 10 ml THF zu. Man rührt 1 Std. bei 0°C und 2 Std. bei 20°C. Die Reaktionsmischung wird dann auf -20°C abgekühlt, vorsichtig mit 10 ml H_2O versetzt und mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden mit H_2O zurückgewaschen. Die gesamten wässerigen Phasen werden mit 2N HCl auf pH 8 - 8,5 gebracht, mit 7,3 g $Ba(OH)_2$ und 15 ml Ethanol versetzt und 19 Std. im Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit konz. HCl auf pH 1 - 2 angesäuert und dann mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit H_2O und Na_2CO_3-Lsg. gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingeengt. Fraktionierte Destillation über eine Spaltrohrkolonne ergibt (2), 1,3 g (38%).

Sdp.: 56 - 58°C / 12 mm Hg

$\alpha_D^{20} = -20,4°$ (in Substanz), $[\alpha]_D^{20} = -15,6°$ (c = 1,6; $CHCl_3$)

Lit.: [72] $[\alpha]_D^{23} = +13,5°$ [c = 1,2; $CDCl_3$ für 2R,5R/S-(2)]

MS: m/e 156 (M^+); 127 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 113,9; 113,7; 80,6; 78,6; 66,0; 35,1; 34,6; 34,4; 34,0; 29,8; 29,4; 29,1; 27,9; 24,0; 23,9; 9,4; 9,1.

4.2 2S,5R/S,7R/S-2,7-Dimethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonan (3)

Analog der vorhergehenden Vorschrift gibt man 4 g (28,2 mmol) α-Acetyl-γ-methyl-γ-butyrolacton (5, $R_1 = CH_3$) in 20 ml THF und 2,8 ml HMPT zu 1,2 g NaH (80%ig) in 50 ml THF. Nach Zusatz von 20 ml BuLi gibt man 1,55 g (26,7 mmol) S-Methyloxiran [6, $R_2 = CH_3$; $\alpha_D^{20} = -11,5°$ (in Substanz), ee 96,0%] zu. Nach der Aufarbeitung erhält man 1,4 g (33%) (3).

Sdp.: 73 - 75°C / 35 mm Hg

$\alpha_D^{20} = -7,3°$ (in Substanz), $[\alpha]_D^{20} = -8,9°$ (c = 1,2; $CHCl_3$)

MS: m/e 156 (M^+); 101 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 114,3; 114,1; 75,2; 73,4; 36,3; 36,1; 35,2; 34,7; 32,1; 31,7; 31,4; 22,3; 20,6.

4.3 7S,5S-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4,5]decan (4)

10,2 g (79,7 mmol) α-Acetyl-γ-butyrolacton (5) in 40 ml THF und 7 ml HMPT werden bei 0°C zu einer Suspension von 2,8 g NaH (80%ig) in 70 ml THF getropft. Nach Zugabe von 60 ml BuLi und 20,6 g (75,7 mmol) (10), entsprechend den in 4.1 beschriebenen Bedingungen, wird 1 Std. bei 0°C und 1,5 Std. bei 20°C gerührt. Man kühlt auf -10°C ab und setzt 20 ml konz. HCl zu. Die Reaktionsmischung wird 1 Std. bei 20°C gerührt, wobei zur Entfernung des entstehenden Acetaldehyds ein leichtes Vakuum angelegt wird. Der gelbe Niederschlag wird dreimal mit Ether

extrahiert und dann mit wenig H_2O aufgelöst und nochmals extrahiert. Die org. Phasen werden mit $Na_2S_2O_3$-Lsg. und mit NaCl-Lsg. gewaschen und eingeengt. Man erhält 18 g eines rotbraunen Rückstandes, der mit 100 ml THF und 40 ml 3N HCl 2,5 Std. im Rückfluß gekocht wird. Anschließend wird mit Ether extrahiert. Die org. Phase wird mit NaCl-Lsg., Na_2CO_3-Lsg. gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingeengt. Destillation über eine Spaltrohrkolonne liefert 3,8 g (39%) (4).

Sdp.: 57°C / 12 mm Hg

α_D^{20} = -78,4° (in Substanz), ee > 95%; $[\alpha]_D^{20}$ = -67,0° (c = 3; MeOH)

MS: m/e 156 (M^+); 87 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 105,9; 66,6; 66,3; 37,9; 32,7; 32,6; 23,7; 21,9; 20,3.

S-1-Jod-3(1'ethoxyethoxy)butan (10)

10,8 g (66,6 mmol) S-3(1'Ethoxyethoxy)butan-1-ol (vgl. S. 166) in 35 ml Pyridin und 60 ml CH_2Cl_2 werden bei -10°C portionsweise mit 12,7 g (66,6 mmol) Tosylchlorid versetzt. Man rührt 10 Std. bei 0°C und 5 Std. bei 20°C. Die Reaktionsmischung wird mit 500 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Es verbleiben 17,6 g (84%) (8) als farbloses Öl.

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,1; 132,6; 132,5; 129,3; 127,1; 99,1; 97,1; 68,6; 67,1; 66,8; 59,7; 59,5; 35,9; 20,8; 20,6; 20,1; 19,7; 19,5; 14,6.

Das Öl (8) wird in 300 ml Aceton gelöst und mit 17,6 g NaI und einigen Cu-Spänen versetzt. Unter Lichtausschluß (Alu-Folie)

und N_2-Atmosphäre wird 4 Std. bei 20°C und 14 Std. bei 40°C gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether aufgenommen und mit H_2O, $Na_2S_2O_3$-Lsg. und NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Destillation bei möglichst niederer Temperatur ergibt 12,3 g (81%)(10).

Sdp.: 41 - 42°C / 0,05 mm Hg

α_D^{20} = +57,1° (in Substanz), $[\alpha]_D^{20}$ = +42,8° (c = 1; $CHCl_3$)

MS: m/e 272 (M^+); 73 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 99,4; 97,3; 72,3; 70,6; 59,8; 41,2; 40,6; 20,5; 19,5; 15,0; 2,4.

1-Jodbutan-3-ol (12)

24,4 g (0,1 mol) 1-Tosyloxybutan-1-ol (vgl. S. 171) in 500 ml Aceton werden, wie bei (10) beschrieben, mit 45 g NaI und einigen Cu-Spänen umgesetzt. Man erhält 17,5 g (88%) (12) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

Sdp.: 43°C / 0,1 mm Hg; 82 - 83°C / 12 mm Hg

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 67,0; 42,0; 22,8; 2,8.

α-Acetyl-γ-methyl-δ-valerolacton (13)

7,3 g (56 mmol) Acetessigester (11) in 50 ml THF und 5 ml HMPT werden bei -3°C zu einer Suspension von 1,6 g NaH in 70 ml THF getropft. Anschließend rührt man 0,5 Std. bei 20°C, kühlt ab und tropft bei -3°C 10 g (50 mmol) (12) zu. Man rührt 5 Tage bei 20°C und engt dann am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird mit H_2O/Ether aufgenommen. Die H_2O-Phase wird mit ver-

dünnter HCl auf pH 4,5 gebracht und anschließend mit Ether extrahiert. Die org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und der Rückstand über eine Spaltrohrkolonne fraktioniert. Bei 63 - 65°C / 0,03 mm Hg wird eine Fraktion erhalten, die das gesuchte Lacton enthält. Diese Fraktion wird zur weiteren Reinigung an Kieselgel (System C) chromatographiert. (Detektion mit $FeCl_3$-Lsg.). Man erhält 1,2 g (15%) (13).

Fp.: 31 - 32°C

MS/FD: m/e 156 (M^+)

^{13}C-NMR(CH_3OD): 178,0; 175,6; 95,1; 78,9; 31,5; 23,8; 22,5; 19,9.

1-Jod-2-(1'ethoxyethoxy)ethan (14)

7,2 g (41,9 mmol)Jodethanol werden analog S. 163 mit 20 ml Ethylvinylether und 0,13 ml CF_3COOH umgesetzt.

Ausbeute: 8,6 g (84%); Sdp.: 81°C / 12 mm Hg

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 99,1; 65,5; 60,4; 19,4; 14,9; 3,1.

7R/S,5S-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4,5]decan (4) (aus 13 und 14)

700 mg (4,5 mmol) (13) in 25 ml THF und 0,5 ml HMPT werden analog S. 137 mit 0,16 g NaH (80%ig) und 4 ml BuLi umgesetzt. Nach Zugabe von 1,05 g (4,3 mmol) (14) und der üblichen Aufarbeitung erhält man 200 mg (4).

Die ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR- und MS-Spektren stimmen vollkommen mit dem auf S. 139 beschriebenen Produkt (4) überein.

5. Oxirane

5.1 S-Ethyloxiran

168 g (1,12 mol) 2R,3R-Weinsäure werden in 250 ml H_2O gelöst und mit 99,8 g (1,12 mol) R-2-Aminobutan-1-ol [α_D^{20} = -7,3° (in Substanz)] so versetzt, daß die Temperatur unter 40°C bleibt. Man erhält einen Kristallbrei, den man 15 Std. bei +5°C im Kühlschrank läßt. Man saugt ab, trocknet und erhält 196 g Salz. Dieses wird in 900 ml 50%igen Ethanol umkristallisiert. Man erhält 141 g feiner Nädelchen [$[\alpha]_D^{20}$ = +10,3° (c = 4,9; H_2O)].

68 g dieses Salzes werden in 350 ml 50%igen Methanol gelöst und mit 27 g $Ca(OH)_2$ auf pH 10,5 - 11,0 gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit H_2O gewaschen. Das Filtrat wird bei Normaldruck eingeengt und der Rückstand mehrmals mit Benzol azeotrop getrocknet. Fraktionierte Destillation ergibt 16,8 g R-Aminobutanol. Sdp.: 108°C / 40 mm Hg.
$[\alpha]_D^{20}$ = -10,3° (in Substanz); d = 0,940; ee > 99,5%.

15,5 g (0,174 mol) R-Aminobutanol und 49,3 g (0,347 mol) Methyljodid werden in 200 ml MeOH 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Man fügt 9,4 g NaOMe in 150 ml MeOH und 24,7 g (0,174 mol) Methyljodid zu und kocht weitere 2 Std.. Anschließend gibt man nochmals 9,4 g NaOMe in 150 ml MeOH und 49,3 g Methyljodid zu und kocht 2 Std. im Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird mit $CHCl_3$ aufgenommen und die unlöslichen Salze abgetrennt. Man erhält 37 g eines gelblichen Öls, das in 500 ml H_2O gelöst wird und mit frischem Silberhydroxid (hergestellt aus 49,8 g $AgNO_3$

und 11,4 g NaOH) versetzt wird. Man rührt 4 Std. bei R.T., filtriert die Silbersalze ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der viskose Rückstand wird bei 150°C / 30 mm Hg in einer Destillationsapparatur zersetzt; die Vorlage wird mit flüssigem N_2 gekühlt. Nach 1 Std. ist die Reaktion beendet. Das Destillat wird, um die Hauptmenge des Wassers zu entfernen, sofort bei 30°C / 30 mm Hg über eine Vigreuxkolonne überkondensiert. Danach wird bei Normaldruck über CaH_2 destilliert.
Man erhält 1,9 g (15% auf Aminobutanol) S-Ethyloxiran.
Sdp.: 62 - 63°C / 760 mm Hg
$\alpha_D^{20} = -8,7°$; $[\alpha]_D^{20} = -10,4°$ (in Substanz); d = 0,837;
$[\alpha]_D^{20} = -12,1°$ (c = 3,9; Dioxan); ee > 99,5%
Lit.:[86] $[\alpha]_D^{20} = -12,0°$ (c = 5; Dioxan)
MS: m/e 72 (M^+); 42 (100%)
^{13}C-NMR($CDCl_3$): 53,1; 46,5; 25,3; 9,5.

5.2 R-tert-Butyloxiran

R-3,3-Dimethyl-1,2-butandiol (3)

Gemäß der Literaturvorschrift[96] werden 55 g (0,47 mol) 1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-on (2) mit 700 g Hefe und 700 g Zucker in 6 l H_2O umgesetzt. Man läßt 3 Tage bei 30°C stehen und zentrifugiert dann die Hefe ab (7000 UpM). Der Überstand wird am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand mit Benzol azeotrop getrocknet und dann direkt destilliert. Ausbeute: 35,0 g (63%).
Sdp.: 85°C / 12 mm Hg
$[\alpha]_D^{20} = -26,5°C$ (c = 1; $CHCl_3$); Lit.:[96] $[\alpha]_D^{22} = -26,5°C$ (c = 0,59; $CHCl_3$)
^{13}C-NMR($CDCl_3$): 79,7; 63,1; 33,5; 25,9.

R-1-Tosyloxy-3,3-dimethylbutan-2-ol (4)

13 g (0,11 mol) (3) in 150 ml Pyridin werden portionsweise bei -20°C mit 20,9 g (0,11 mol) Tosylchlorid versetzt. Anschließend rührt man 15 Std. bei 20°C, gibt 1 ml H_2O zu und rührt 15 Min.. Die Reaktionsmischung wird mit 500 ml Benzol verdünnt und mit kalter 2N H_2SO_4, Na_2CO_3-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Man erhält 28 g rohes Tosylat, das an Kieselgel (System A) gereinigt wird.

Ausbeute: 26,8 g (89%); Fp.: 53°C

MS: m/e 272 (M^+); 87 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,9; 132,8; 129,8; 127,8; 76,6; 72,2; 33,7; 25,7; 21,6

$C_{13}H_{20}O_4S$ (272,36) Ber.: C 57,33 H 7,40 S 11,77

Gef.: C 58,01 H 7,61 S 11,73.

R-tert-Butyloxiran (1)

6 g KOH werden bei 100°C in 30 ml Triglykol gelöst. Man kühlt ab und gibt schnell 7 g (25,7 mmol) (4) zu. Man heizt auf 140°C und treibt das entstehende Oxiran über eine Vigreuxkolonne bei 50 mm Hg in eine gekühlte Vorlage. Das Destillat wird sofort über CaH_2 destilliert. Man erhält 1,8 g (70%).

Sdp.: 95°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = -16,6° (in Substanz), ee > 99,5%; Lit.:[92] α_D^{20} = -16,5° (in Substanz)

MS: m/e 85 (M - 15); 55 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 59,9; 43,9; 30,4; 25,4.

5.3 S-Ethyl-2-methyloxiran

S-2-Methyl-1,2-butandiol (5)

Analog der Sharpless-Methode[104] tropft man bei -25°C zu einer Lösung von 56,8 g (0,2 mol) Titantetraisopropylat in 500 ml CH_2Cl_2 41,2 g (0,2 mol) 2R,3R-Diethyltartrat [(+)DET]. Man rührt 10 Min. und gibt dann 17,2 g (0,2 mol) 2-Ethylprop-2-en-1-ol (2) zu. Anschließend tropft man bei -25°C 300 ml einer 1,36 m TBHP-Lösung zu. Die Reaktionsmischung wird 20 Std. bei -20°C gerührt. Nach Zugabe von 50 g Dimethylsulfid wird eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter starkem Rühren langsam zu ca. 1,8 l ges. NaF-Lsg. gegossen. Man rührt 16 Std. bei 20°C und zentrifugiert die gesamte Reaktionsmischung bei 3000 UpM ca. 40 Min.. Der Überstand trennt sich nun in zwei Phasen. Die wässerige Phase wird mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die gesamten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand [bestehend aus (3) und (4)], 26 g, wird in 100 ml Ether gelöst und bei 20°C zu einer stark gerührten Suspension von 20 g $LiAlH_4$ in 800 ml Ether so zugetropft, daß der Ether leicht siedet. Man rührt 24 Std. bei 20°C und hydrolysiert mit 20 ml H_2O, 20 ml KOH (15%ig), 40 ml H_2O. Der weiße Niederschlag wird abgesaugt und im Soxhlet 24 Std. mit Ether extrahiert. Die org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Essigester) chromatographiert.

Man erhält 0,9 g (4%) (5).

Sdp.: 88°C / 10 mm Hg

α_D^{20} = -6,3° (in Substanz); Lit.:[99] $[\alpha]_D^{22}$ = -4,8° (in Substanz), 49% optisch rein

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,35 (d; J = 1,2 Hz; 2H; CH_2); 3,19 (s; 2H; 2OH);
1,59 - 1,33 (m; 2H; CH_2); 1,06 (s; 3H; CH_3)
0,84 (t; J = 7,5 Hz; 3H; CH_3)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 73,0; 68,8; 30,7; 22,0; 7,8.

Ferner erhält man 7,5 g (23%) (3). Sdp.: 104°C / 19 mm Hg

α_D^{20} = -1,3° (in Substanz)

MS: m/e 131 (M - CH_3O); 89 (100%)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,60 - 3,35 (m; 5H; $2CH_2$; CH); 2,95 (2H; 2OH);
1,49 - 1,33 (m; 2H; CH_2); 1,10 (d; J = 6,5 Hz; 6H;
$2CH_3$); 0,92 - 0,75 (m; 3H; CH_3)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 73,3; 72,5; 72,2; 66,7; 27,2; 21,9; 7,3.

S-1-Tosyloxy-2-methylbutan-2-ol (6)

1,5 g (14,4 mmol) (5) in 5 ml Pyridin und 30 ml CH_2Cl_2 werden bei -20°C langsam mit einer Lösung von 2,7 g (14,4 mmol) Tosylchlorid in 10 ml CH_2Cl_2 versetzt. Man rührt 5 Std. bei -10°C und 10 Std. bei 20°C. Die Reaktionsmischung wird in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,9 g (78%) farbloses Öl

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,9; 132,6; 129,9; 127,9; 75,8; 71,4; 31,0;
22,7; 21,5; 7,5.

S-2-Ethyl-2-methyloxiran (1)

2,4 g (9,3 mmol) (6) werden mit 12 ml KOH (50%ig) versetzt. Man erwärmt auf 60°C und legt ein Vakuum von 80 mm Hg an. Das entstehende Oxiran wird in einer Kühlfalle ausgefroren.

Nach der Destillation über CaH_2 erhält man 300 mg (38%) (1).

Sdp.: 75 - 76°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +12,8° (c = 4,6; $CHCl_3$) (enthält noch Spuren von Pyridin)

ee = 74,3% ±1%; Lit.:[99] $[\alpha]_D^{22}$ = -12,3° (in Substanz) für R-(1) (optische Reinheit 66%)

MS: m/e 86 (M^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,62 - 2,49 (m; 2H; CH_2); 1,70 - 1,43 (m; 2H; CH_2); 1,27 (s; 3H; CH_3); 1,00 - 0,82 (m; 3H; CH_3)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 57,6; 53,4; 29,4; 20,4; 9,1.

5.4 2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran

2R,3R-Diethyl-2,3-O-isopropylidentartrat (3)

Nach der Literaturvorschrift[108] werden aus 211,8 g (1,06 mol) 2R,3R-Diethyltartrat (2) und 109,8 g (1,06 mol) Dimethoxypropan 235 g eines Gemisches aus 73% Diethyl-, 25% Ethylmethyl- und 2% Dimethyl-2,3-O-isopropylidentartrat erhalten.

Sdp.: 90 - 98°C / 0,08 mm Hg.

Dieses Produkt wird direkt weiterverarbeitet.

2S,3S-2,3-O-Isopropylidenthreit (4)

Nach der Literaturvorschrift[110] werden 160 g des Gemisches (3) mit 50 g $LiAlH_4$ in 1,2 l Ether umgesetzt. Es empfiehlt sich, für diese Ansätze einen KPG-Flügelrührer zu verwenden, da sich beim Zutropfen sehr leicht Klumpen bilden (Vorsicht!).

Man erhält 86,3 g (4). Sdp.: 102 - 104°C / 0,04 mm Hg

$[\alpha]_D^{20}$ = +2,5° (c = 4,5; $CHCl_3$); Lit.:[110] $[\alpha]_D^{20}$ = +4,1° (c = 5; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 109,1; 78,3; 62,1; 26,8.

2S,3S-1-Tosyl-2,3-O-isopropylidenthreit (5)

81,0 g (0,5 mol) (4) in 300 ml CH_2Cl_2 und 250 ml Pyridin werden bei -10°C innerhalb von 4 Std. portionsweise mit insgesamt 96,0 g (0,5 mol) Tosylchlorid versetzt. Man rührt 3 Std. bei -10°C und 9 Std. bei +5°C. Die Reaktionsmischung wird mit CH_2Cl_2 aufgenommen, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (System B) chromatographiert. Man erhält 85,3 g (54%) (5) als farbloses Öl.

MS: m/e 301 (M - 15); 59 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,9; 132,3; 129,7; 127,6; 109,7; 77,6; 74,7; 69,0; 61,5; 26,6; 26,4; 21,2.

Außerdem erhält man 46,4 g (20%) Ditosylat (6), das aus EtOH und einer Spur Pyridin umkristallisiert werden kann.

Fp.: 90°C (Lit.:[110] 92°C)

$[\alpha]_D^{20}$ = -11,8° (c = 3,7; $CHCl_3$); Lit.:[110] $[\alpha]_D^{22}$ = -12,3° (c = 4,2; $CHCl_3$)

MS: m/e 470 (M^+); 155 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 145,1; 132,3; 129,8; 127,8; 110,6; 74,9; 68,4; 26,6; 21,5.

$C_{21}H_{26}O_8S_2$ (470,54) Ber.: C 53,60 H 5,57 S 13,63

Gef.: C 54,04 H 5,66 S 13,78.

2S,3S-1-Tosyl-2,3-O-isopropyliden-4-benzoylthreit (7)

Zu 84,3 g (0,267 mol) (5) in 300 ml CH_2Cl_2 und 100 ml Pyridin werden bei -10°C 42 g (0,3 mol) Benzoylchlorid zugetropft. Man rührt 15 Std. bei 20°C, gibt dann 1,5 ml H_2O zu und rührt eine weitere Stunde. Die Reaktionsmischung wird mit CH_2Cl_2 aufgenommen und mit H_2O, $NaHCO_3$-Lsg. und NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol, unter Zusatz von wenigen Millilitern Pyridin, umkristallisiert.

Ausbeute: 103 g (92%); Fp.: 90°C

$[\alpha]_D^{20}$ = -9,1° (c = 1; $CHCl_3$)

MS: m/e 405 (M - 15); 105 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 165,8; 144,9; 133,1; 132,5; 129,7; 129,5; 128,3; 127,8; 110,4; 75,6; 75,5; 68,7; 63,8; 26,9; 26,8; 21,5.

$C_{21}H_{24}O_7S$ (420,46)	Ber.:	C	59,98	H	5,75	S 7,62
	Gef.:	C	60,32	H	5,64	S 7,80.

2S,3S-1-Benzoyl-2,3-O-isopropyliden-1,2,3-pentantriol (8)

Zu 86,1 g (0,45 mol) Kupfer(I)-jodid in 200 ml Ether wird bei -10°C 1 l einer 1 m CH_3Li-Lsg. getropft. Die anfangs gelbe Farbe der Reaktionsmischung schlägt zum Schluß nach braun um. Man rührt noch 30 Min. und tropft dann bei -70°C eine Lösung von 95,0 g (0,226 mol) (7) in 400 ml Ether und 100 ml Monoglyme zu. Unter fortgesetztem Rühren läßt man die Reaktionstemperatur während 12 Std. auf 0°C ansteigen und rührt weitere 10 Std. bei 0°C. Anschließend wird auf -20°C abgekühlt und eine ges. NH_4Cl-Lsg. zugetropft. Die Wasserphase wird mehrmals mit Ether extrahiert. Die gesamten org. Phasen werden mit NaCl-Lsg. neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (System D) chromatographiert. Man isoliert 19 g Ausgangsprodukt (7), das wieder eingesetzt wird, sowie 29,1 g (61%) (8) als farbloses Öl.

MS: m/e 249 (M - 15); 105 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 166,1; 132,9; 129,5; 128,2; 108,9; 79,0; 78,5; 64,6; 27,2; 26,8; 25,8; 9,9.

2S,3S-2,3-O-Isopropyliden-1,2,3-pentantriol (9)

34 g (0,129 mol) (8) in 200 ml Ether werden zu einer Suspension von 9 g (0,24 mol) $LiAlH_4$ in 500 ml Ether getropft. Man rührt 15 Std. bei 20°C und hydrolysiert dann durch Zugabe von 9 ml H_2O, 9 ml KOH (15%ig) und 20 ml H_2O. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und im Soxhlet extrahiert. Die Etherphasen

werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Destillation liefert 30,5 g eines Gemisches aus (9) und Benzylalkohol.

Sdp.: 84 - 86°C / 12 mm Hg

Das Gemisch wird direkt in die nächste Reaktion eingesetzt. Für analytische Zwecke wird eine kleine Probe an Kieselgel (System F) chromatographiert.

$[\alpha]_D^{20}$ = -22,6° (c = 1; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 108,5; 81,2; 78,1; 62,3; 27,2; 26,9; 25,8; 9,9.

2S,3S-1-Tosyl-1,2,3-pentantriol (10)

28,5 g des Gemisches aus (9) und Benzylalkohol in 300 ml CH_2Cl_2 und 100 ml Pyridin werden bei -10°C mit 50 g (0,26 mol) Tosylchlorid versetzt. Nach 15 Std. Rühren bei 20°C wird die Reaktionsmischung mit 5 ml H_2O versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Anschließend nimmt man mit CH_2Cl_2 auf, wäscht mit $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und engt ein. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet und dann mit 500 ml Ethanol, 10 ml H_2O und 0,5 g TsOH versetzt und im Rückfluß gekocht. Über eine wirksame Kolonne wird langsam abdestilliert, wobei im Verlauf von 14 Std. die Kolonnenkopftemperatur von 60°C auf 77°C ansteigt. Das Lösungsmittel wird dann am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und der Rückstand aus $CHCl_3$ / Petrolether 60:90 umkristallisiert.

Ausbeute: 23,1 g [70% bezogen auf (8)]; Fp.: 113°C

$[\alpha]_D^{20}$ = -9,5° (c = 1; EtOH)

^{13}C-NMR(CD_3OD): 146,2; 134,3; 131,0; 129,0; 73,6; 72,9; 72,2; 26,7; 21,5; 10,5.

$C_{11}H_{16}O_5S$	(274,324)	Ber.:	C	52,54	H	6,61	S 11,69
		Gef.:	C	52,57	H	6,73	S 11,80

2S,3S-2,3-Pentandiol (11)

35 g (0,128 mol) (10) in 200 ml THF werden zu einer Suspension von 12 g (0,32 mol) $LiAlH_4$ in 600 ml THF getropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Std. im Rückfluß gekocht. Anschließend wird abgekühlt und mit 12 ml H_2O, 12 ml KOH (15%ig) und 25 ml H_2O hydrolysiert. Der abfiltrierte Niederschlag wird 2 Tage mit Ether im Soxhlet extrahiert. Destillation über eine Spaltrohrkolonne ergibt 10,7 g (81%) (11).

Sdp.: 82°C / 12 mm Hg

α_D^{20} = -16,2° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = -22,5 (c = 1; EtOH)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 77,3; 70,3; 25,9; 19,3; 9,8.

4S,5S-4-Ethyl-5-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan (12)

5 g (48 mmol) (11), 5,3 g (50 mmol) Benzaldehyd und 0,1 g TsOH in 150 ml Benzol werden 10 Std. am Wasserabscheider gekocht. Nach Zugabe von 0,2 g K_2CO_3 wird eingeengt und fraktioniert destilliert. Ausbeute: 8,9 g (89%); Sdp. 111 - 112°C / 10 mm Hg.

α_D^{20} = -2,4° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +5,8° (c = 3,7; $CHCl_3$)

MS: m/e 192 (M^+); 191 (M - 1, 100%); 105 (75%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 138,4; 128,9; 128,2; 126,5; 102,5; 102,3; 85,4; 84,0; 78,4; 76,8; 75,6; 25,3; 25,1; 18,0; 17,9; 10,1; 10,0.

2R,3S-2-Brom-3-benzoyloxypentan (13) und 2S,3R-3-Brom-2-benzoyloxypentan (14)

7,0 g (36,5 mmol) (12) in 50 ml CCl_4 werden bei -5°C langsam zu einer Suspension von 6,5 g (36,5 mmol) NBS in 150 ml CCl_4 getropft. Anschließend wird so lange bei 20°C unter Lichtaus-

schluß gerührt, bis sämtliches NBS verschwunden ist (Dauer ca. 2 - 3 Tage). Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat mit H_2O, $NaHCO_3$- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (System A) chromatographiert und anschließend im Vakuum destilliert. Man erhält 8,0 g (81%) eines Gemisches aus (13) und (14).

Sdp.: 86 - 87°C / 0,04 mm Hg

α_D^{20} = +5,9° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +5,5° (c = 3; $CHCl_3$)

MS: m/e 191 (M - Br); 105 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 165,8; 165,5; 133,0; 130,1; 130,0; 129,6; 128,3; 78,1; 72,5; 60,8; 50,0; 28,0; 24,3; 21,5; 16,6; 12,4; 9,7.

2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (1)

Zu einer Lösung von 5,0 g KOH in 30 ml Triglykol (vgl. S.144) gibt man 5,0 g (18,5 mmol) des Gemisches aus (13) und (14). Das Reaktionsgemisch wird unter schnellem Rühren auf 140°C erhitzt, gleichzeitig wird ein Vakuum von 50 mm Hg angelegt. Das entstehende Oxiran friert man in einer stark gekühlten Vorlage aus. Nach der Destillation über CaH_2 erhält man 1,3 g (82%).

Sdp.: 81°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = -42,0° (in Substanz); ee = 99,7%

MS: m/e 86 (M^+); 58 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 60,3; 53,7; 24,7; 17,3; 9,4.

2S,3S-2,3-Dimethyloxiran und 2S,2'S-2,2'Dioxiran aus (6)

2S,3S-1,4-Ditosylthreit (17)

Nach der Literaturvorschrift[110] werden 75 g (0,16 mol) (6) in 500 ml EtOH und 10 ml H_2O mit 0,5 g TsOH umgesetzt.

Ausbeute: 68 g (99%); Fp.: 76°C

$[\alpha]_D^{20}$ = -5,1° (c = 2,4; Aceton); Lit.:[110] $[\alpha]_D^{20}$ = -4,6° (c = 2,1; Aceton)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 146,6; 134,1; 131,1; 129,0; 71,7; 69,5; 21,6.

2S,3S-2,3-Butandiol (18)

70 g (0,16 mol) (17) werden, wie bei (11) beschrieben, mit 15 g $LiAlH_4$ in 1 l THF reduziert (die in der Literatur[110] beschriebene Vorschrift erwies sich als zu gefährlich).

Ausbeute nach Spaltrohrdestillation: 8,9 g (61%)

Sdp.: 75°C / 10 mm Hg

$[\alpha]_D^{25}$ = +13,2 ° (in Substanz); d = 0,9871

Lit.:[110] $[\alpha]_D^{25}$ = +13,36° (in Substanz)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 70,6; 16,6.

4S,5S-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxolan (19)

Wie bei (12) beschrieben, werden 6,0 g (66,7 mmol) (18) mit 7,2 g (67,9 mmol) Benzaldehyd und 0,1 g TsOH umgesetzt. Man erhält 10,8 g (91%) (19).

Sdp.: 103°C / 10 mm Hg

α_D^{20} = +28,5° (in Substanz); Lit.:[110] α_D^{20} = +28,78° (in Substanz)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 138,6; 128,9; 128,2; 126,3; 102,6; 80,2; 78,5; 17,1; 16,9.

2S,3R-2-Benzoyloxy-3-brombutan (20)

9,7 g (54,5 mol) (19) werden mit 9,7 g (54,5 mmol) NBS in 100 ml CCl_4 analog der Literaturvorschrift[110] umgesetzt.

Ausbeute: 11,6 g (83%); Sdp.: 84 - 85°C / 0,04 mm Hg

α_D^{20} = +5,4° (in Substanz); Lit.:[110] α_D^{20} = +5,58° (in Substanz)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 165,5; 133,0; 130,0; 129,6; 128,3; 73,5; 51,7; 21,7; 16,5.

2S,3S-2,3-Dimethyloxiran (16)

8,5 g (33,1 mmol) (20) werden, wie bei (1) beschrieben, mit 5 g KOH in 30 ml Triglykol umgesetzt. Man erhält 1,9 g (80%).

Sdp.: 56°C / 760 mm Hg

α_D^{25} = -46,8° (in Substanz); Lit.:[110] α_D^{25} = -47,02° (in Substanz);

ee > 99,5%

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 55,0; 17,1.

2S,2'S-2,2'Dioxiran (15)

Nach der Literaturvorschrift[116] werden aus 8,6 g (0,02 mol) (17) und 2,4 g KOH in 80 ml Ether 1,2 g (69%) (15) erhalten.

Sdp.: 144°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = +46,8° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +23,9° (c = 2; $CHCl_3$);

Lit.:[116] $[\alpha]_D^{20}$ = +23,6° (c = 2; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 50,9; 43,9.

5.5 2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran

2S,3S-2,3-Dihydroxybuttersäuremethylester (3)

Zu einer Suspension von 60 g (0,5 mol) 2S,3S-Allothreonin (2) in 500 ml H_2O gibt man bei 15°C eine Lösung von 147 g $Ba(NO_2)_2 \cdot H_2O$ in 900 ml H_2O. Es resultiert eine klare Lösung. Bei 0°C tropft man dann verdünnte H_2SO_4 (64,8 g H_2SO_4 in 600 ml H_2O) innerhalb von 5 Std. zu. Man rührt 6 Std. bei 0°C und läßt die Reaktionstemperatur unter fortgesetztem Rühren im Verlauf von 12 Std. langsam auf 15°C ansteigen. Dann gibt man 13 g $BaCl_2$ zu und zentrifugiert den $BaSO_4$-Niederschlag bei 3000 UpM ab. Der Überstand wird im Vakuum eingeengt. Man erhält 50 g eines gelben Öls, das direkt weiterverarbeitet wird.

^{13}C-NMR(D_2O): 177,8; 76,9; 71,1; 19,1.

Dieses Öl wird in 500 ml MeOH gelöst; bei 15°C leitet man 4 Std. trockenes HCl-Gas ein. Die Reaktionsmischung wird abrotiert und mit Benzol azeotrop getrocknet. Der Rückstand wird wieder in MeOH aufgenommen und nochmals 3 Std. mit HCl-Gas behandelt. Danach wird abrotiert, wieder in MeOH aufgenommen und nochmals 3 Std. HCl-Gas eingeleitet. Anschließend rührt man die Reaktionslösung 12 Std. bei 20°C, engt dann ein und destilliert im Vakuum.

Ausbeute: 33 g (49%); Sdp.: 75 - 77°C / 0,05 mm Hg

^{13}C-NMR(CD_3OD): 174,5; 76,4; 69,9; 52,4; 18,2.

2S,3S-2,3-O-Isopropylidendihydroxybuttersäuremethylester (4)

30,0 g (0,224 mol) (3), 26,0 g (0,25 mol) Dimethoxypropan und 0,2 g TsOH in 250 ml Benzol werden unter Rückfluß gekocht. Über eine wirksame Kolonne wird langsam abdestilliert. Die

Kolonnenkopftemperatur steigt im Verlauf von mehreren Stunden von 57°C auf 77°C. Nach Zugabe von 0,5 g K_2CO_3 wird eingeengt und der Rückstand mit einer Drehbandkolonne fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 25,1 g (64%); Sdp.: 72°C / 12 mm Hg

α_D^{20} = +38,9° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +25,3° (c = 2,6; $CHCl_3$)

MS: m/e 159 (M - 15); 115 (46%); 59 (73%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 170,5; 110,2; 77,6; 73,3; 51,4; 26,7; 25,3; 15,3.

2R,3S-2,3-O-Isopropyliden-1,2,3-butantriol (5)

45,2 g (0,26 mol) (4) in 100 ml Ether werden, wie bei 5.2 (9) beschrieben, mit 15 g (0,39 mol) $LiAlH_4$ in 800 ml Ether reduziert. Fraktionierte Destillation über eine Drehbandkolonne ergibt 28,0 g (74%) (5).

Sdp.: 107°C / 30 mm Hg

α_D^{20} = +21,2° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +56,6° (c = 1,4; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 107,8; 78,0; 72,5; 61,5; 28,1; 25,3; 14,5.

2R,3S-1-Tosyl-2,3-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol (6)

22,0 g (0,15 mol) (5) in 70 ml Pyridin und 200 ml CH_2Cl_2 werden bei -10°C portionsweise mit 29 g (0,15 mol) Tosylchlorid versetzt. Man rührt 15 Std., wobei die Reaktionstemperatur auf 20°C ansteigt. Die Reaktionsmischung wird mit 300 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (System B) chromatographiert. Man erhält 37,4 g (83%).

Fp.: 29 - 30°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +31,0° (c = 1; $CHCl_3$)

MS: m/e 285 (M - 15); 155 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,9; 132,5; 129,8; 127,9; 108,3; 74,7; 72,3; 67,8; 27,7; 25,1; 21,4; 14,1.

$C_{14}H_{20}O_5S$ (300,36) Ber.: C 55,98 H 6,71 S 10,67

Gef.: C 56,27 H 6,80 S 10,39.

2S,3R-2,3-O-Isopropyliden-2,3-pentandiol (7)

Zu einer Lösung aus 25,5 g (0,134 mol) Kupfer(I)-jodid und 340 ml einer 0,8 m CH_3Li-Lsg. (vgl. S. 150) wird bei -60°C eine Lösung von 20,0 g (0,067 mol) (6) in 200 ml Ether getropft. Man läßt die Reaktionstemperatur langsam auf 0°C ansteigen, rührt 12 Std. bei 0°C und anschließend so lange bei 20°C, bis nach DC-Kontrolle kein Tosylat (6) mehr nachzuweisen ist (ca. 10 - 12 Std.). Die Reaktionsmischung wird auf -20°C abgekühlt und mit einer ges. NH_4Cl-Lsg. versetzt. Die Wasserphase wird mit Ether extrahiert. Die gesamten org. Phasen werden mit NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei Normaldruck über einer Vigreuxkolonne abdestilliert. Fraktionierte Destillation des Rückstandes ergibt 7,9 g (82%) (7).

Sdp.: 136°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = +12,6° (in Substanz), $[\alpha]_D^{20}$ = +12,5° (c = 2, $CHCl_3$)

MS: m/e 129 (M - 15); 43 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 107,2; 79,6; 73,6; 28,5; 25,7; 22,7; 15,4; 10,4.

2S,3R-2,3-Pentandiol (8)

11,0 g (82,1 mmol) (7) und 0,2 g TsOH werden in 250 ml Ethanol und 5 ml H_2O unter Rückfluß gekocht. Über eine Kolonne wird langsam abdestilliert [vgl. 5.4 (10)]. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand fraktioniert destilliert. Ausbeute: 7,9 g (93%).

Sdp.: 83°C / 10 mm Hg; Fp.: 37 - 38°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +23,2° (c = 2,5; EtOH)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 76,5; 70,2; 24,7; 16,4; 10,3.

$C_5H_{12}O_2$ (104,15) Ber.: C 57,66 H 11,61

Gef.: C 57,63 H 11,69.

4R,5S-4-Ethyl-5-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan (9)

5,0 g (48,1 mmol) (8) werden, wie bei 5.4 (12) beschrieben, mit 5,3 g Benzaldehyd und 0,1 g TsOH in 150 ml Benzol umgesetzt. Ausbeute: 8,8 g (95%); Sdp.: 115 - 117°C / 10 mm Hg

α_D^{20} = +23,4° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +16,8° (c = 3; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 140,0; 138,0; 129,0; 128,5; 128,1; 126,7; 125,9; 102,8; 101,4; 80,8; 80,0; 74,7; 74,3; 22,8; 21,8; 15,5; 14,2; 10,5; 10,4.

2R,3R-2-Brom-3-benzoyloxypentan (10) und 2S,3S-3-Brom-2-benzoyloxypentan (11)

6,0 g (31,2 mmol) (9) werden, analog 5.4 (13, 14), mit 5,6 g (31,2 mmol) NBS in 200 ml CCl_4 umgesetzt. Ausbeute: 6,0 g (71%).

Sdp.: 92 - 93°C / 0,06 Torr

α_D^{20} = -9,6° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = -6,3° (c = 3,5; $CHCl_3$)

MS: m/e 148/150 (1:1); (M - PhCOO); 105 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 165,8; 165,4; 133,0; 130,0; 129,6; 128,3; 77,6; 72,1; 60,3; 50,2; 28,2; 25,3; 22,3; 17,9; 12,4; 9,7.

2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (1)

4,0 g (14,8 mmol) (10, 11) werden mit 4 g KOH in 30 ml Triglykol, analog 5.4 (1), umgesetzt. Nach der Destillation über CaH_2 erhält man 0,7 g (55%) (1).

Sdp.: 86°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = -9,6° (in Substanz); ee > 99,5%

MS: m/e 86 (M^+); 58 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 58,1; 52,6; 20,8; 12,9; 10,3.

5.6 Trimethyloxiran

S-2-Methyl-2,3-butandiol[122] (3)

Eine Lösung von 53,7 g (0,46 mol) S-Milchsäureethylester (2) (ee 94,6%) in 200 ml Ether wird während 1 Std. zu einer gekühlten (Eis/Kochsalz) Lösung von Methylmagnesiumjodid in 1 l Ether, dargestellt aus 36 g (1,48 mol) Magnesium und 210,7 g (1,48 mol) Methyljodid, getropft. Anschließend kocht man 3 Std. unter Rückfluß, kühlt dann ab und tropft 400 ml ges. NH_4Cl-Lsg. zu. Unter starkem Rühren gibt man 6N HCl zu, bis sich die ausgefallenen Salze gerade wieder lösen (pH 2). Anschließend wird sofort mit 2N NaOH pH 8 eingestellt. Die H_2O-Phase wird mit NaCl gesättigt und 3 Tage mit Ether in einer Kutscher-Steudel-Apparatur extrahiert. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand wird mit Benzol azeotrop getrocknet und im Vakuum destilliert. Ausbeute: 37,2 g (78%).

Sdp.: 72 - 73°C / 10 mm Hg

$[\alpha]_D^{20.5} = +4,6°$ (in Substanz); $d_4^{20.5} = 0,9716$;

Lit.:[122] $[\alpha]_D = +4,6°$ (in Substanz)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 74,1; 73,2; 26,4; 22,5; 17,5.

S-3-Tosyloxy-2-methylbutan-2-ol (4)

10,4 g (0,1 mol) (3) in 70 ml Pyridin und 100 ml CH_2Cl_2 werden bei -15°C mit 19,1 g (0,1 mol) Tosylchlorid versetzt. Man rührt 6 Std. bei -10°C und 12 Std. bei 0°C, nimmt dann mit CH_2Cl_2 auf, wäscht mit ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (System A).

Ausbeute: 16,3 g (64%), farbloses Öl

^{13}C-NMR(CH_3OD): 145,0; 134,5; 129,9; 127,8; 85,5; 71,2; 25,4; 24,2; 20,7; 14,9.

S-Trimethyloxiran (1)

4,7 g (18,2 mmol) (4) werden, wie bei 5.3 (1) beschrieben, mit 30 ml KOH (50%ig) umgesetzt. Nach der Destillation über CaH_2 erhält man 0,9 g (57%) (1).

Sdp.: 75°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = +9,6° (in Substanz); ee 93,2%

MS: m/e 86 (M^+); 58 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 59,8; 58,0; 24,7; 18,4; 14,1.

6. 2-Methyloxetan

S-2(1'Ethoxyethoxy)propionsäureethylester (4)

Nach der Literaturvorschrift[86] werden 88,5 g (0,75 mol) S-Milchsäureethylester (3) (ee 96,6%) mit 260 ml (2,7 mol) Ethylvinylether umgesetzt. Man erhält 135 g (95%) (4) als eine 55:45 Mischung der Diastereomeren.

Sdp.: 74°C / 12 mm Hg

$[\alpha]_D^{20}$ = -78,9° (c = 4,4; $CHCl_3$); α_D^{20} = -80,5° (in Substanz);

Lit.:[86] $[\alpha]_D^{20}$ = -68,7° (c = 5; $CHCl_3$)

MS: m/e 175 (M - 15); 73 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 172,0; 171,7; 98,3; 98,1; 68,7; 59,7; 59,3; 59,0; 18,9; 18,6; 17,7; 14,2; 13,1.

S-2(1'Ethoxyethoxy)propan-1-ol (5)

Nach der Literaturvorschrift[86] werden 125 g (0,66 mol) (4) mit 16 g (0,42 mol) $LiAlH_4$ in 1 l Ether unter N_2-Atmosphäre umgesetzt. Ausbeute: 95 g (97%).

Sdp.: 71°C / 12 mm Hg

α_D^{20} = +21,7° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +51,8° (c = 1,1; $CHCl_3$);

Lit.:[86] $[\alpha]_D^{20}$ = +11,2° (in Substanz)

MS: m/e 133 (M - 15); 73 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 99,4; 75,2; 73,0; 66,8; 66,5; 60,7; 60,5; 20,5; 20,3; 17,5; 17,0; 15,1.

S-1-Tosyloxy-2(1'ethoxyethoxy)propan (6)

89,0 g (0,6 mol) (5) in 200 ml Pyridin werden bei -5°C mit 120 g (0,6 mol) Tosylchlorid in 400 ml CH_2Cl_2 versetzt. Man rührt 2 Std. bei -5°C und 10 Std. bei 20°C. Das Reaktionsgemisch wird

auf Eiswasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phasen werden mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Trocknen im Vakuum verbleiben 153 g (84%) eines farblosen Öls.

MS: m/e 287 (M - 15); 91 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,1; 132,7; 129,1; 127,1; 99,0; 97,8; 72,3; 68,7; 68,1; 59,6; 59,3; 20,6; 19,6; 17,1; 16,3; 14,4.

S-3(1'Ethoxyethoxy)butyronitril (7)

75,3 g (0,25 mol) (6) werden in 450 ml DMSO gelöst und im Laufe eines Tages portionsweise mit 23,8 g (0,49 mol) feingepulvertem NaCN so versetzt, daß die Reaktionstemperatur 27°C nicht überschreitet. Man rührt 80 Std. bei 20°C und gießt dann das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahiert mehrmals mit insgesamt 4,5 l CH_2Cl_2. Die org. Phasen werden dreimal mit je 400 ml NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Fraktionierte Destillation ergibt 19 g (49%) (7).

Sdp.: 93°C / 17 mm Hg

$\alpha_D^{20} = -17,5°$ (in Substanz); $[\alpha]_D^{20} = -9,5°$ (c = 1; $CHCl_3$)

IR (Film): $\nu_{C\equiv N}$ 2250 cm^{-1}

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 116,4; 97,5; 96,9; 66,0; 65,7; 58,6; 58,3; 24,2; 23,6; 19,5; 18,9; 18,5; 13,8.

S-3-Hydroxybuttersäureethylester (8)

In eine Lösung von 32,0 g (0,2 mol) (7) in 500 ml EtOH und 3,5 ml H_2O wird 3 Std. trockenes HCl-Gas eingeleitet. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel innerhalb von 3 Std. ab.

Der Rückstand wird mit H_2O verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die org. Phasen werden mit $NaHCO_3$-Lsg. und mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Destillation ergibt 12,5 g (48%); GC-Reinheit 99,5%.

Sdp.: 71°C / 12 mm Hg

α_D^{20} = +16,6° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +41,6° (c = 1; $CHCl_3$);

Lit.:[126] $[\alpha]_D^{20}$ = +41,7° ($CHCl_3$)

Die Hefereduktion von 80 ml Acetessigester (12) mit 400 g Bäckerhefe und 1000 g Zucker, entsprechend den Literaturvorschriften,[86] ergibt 47 g (56%) (8); GC-Reinheit 99,4%.

α_D^{20} = +16,0° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +39,6° (c = 1,3; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 172,0; 63,7; 59,9; 42,9; 22,1; 13,5.

S-3(1'Ethoxyethoxy)buttersäureethylester (9)

Zu einer Mischung aus 9,3 g (0,07 mol) (8) und 30 ml (0,31 mol) Ethylvinylether tropft man bei -5°C unter N_2-Atmosphäre 0,25 ml Trifluoressigsäure. Man rührt 18 Std. bei -5°C, 2 Std. bei 20°C und fügt dann 9 ml Triethylamin zu und rührt eine weitere Stunde. Der überschüssige Ethylvinylether wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether aufgenommen. Die Etherphase wird mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Destillation ergibt 13,3 g (93%).

Sdp.: 94°C / 12 mm Hg

α_D^{20} = +7,6° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +7,0° (c = 2,3; $CHCl_3$)

Das Hefereduktionsprodukt (8) ergibt analog (9).

α_D^{20} = +7,3° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +6,8° (c = 2,4; $CHCl_3$)

MS: m/e 189 (M - 15); 73 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 171,2; 99,6; 98,1; 69,8; 68,2; 60,1; 59,9; 42,6; 42,2; 21,2; 20,5; 20,3; 15,0; 14,0.

S-3(1'Ethoxyethoxy)butan-1-ol (10)

12,5 g (61 mmol) (9) in 100 ml Ether werden zu einer Suspension aus 2,7 g (71 mmol) $LiAlH_4$ in 200 ml Ether getropft. Man kocht 5 Std. unter Rückfluß und hydrolysiert dann durch vorsichtige Zugabe von 3 ml H_2O, 3 ml KOH (15%ig) und 6 ml H_2O. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und sorgfältig mit Ether gewaschen. Die Etherphasen werden über $MgSO_4$ und K_2CO_3 getrocknet.

Ausbeute: 8,7 g (88%); Sdp.: 95°C / 12 mm Hg

α_D^{20} = +40,8° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +68,7° (c = 1; $CHCl_3$)

Die Verbindung (9), dargestellt aus dem Hefereduktionsprodukt (8), wird in der gleichen Weise zu (10) reduziert.

α_D^{20} = +40,4° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +68,0° (c = 1,1; $CHCl_3$)

MS: m/e 147 (M - 15); 73 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 99,0; 97,7; 70,4; 69,3; 60,3; 59,7; 58,8; 58,5; 39,0; 20,6; 20,2; 20,0; 19,7; 14,7.

S-1-Tosyloxybutan-3-ol (11)

8,1 g (50 mmol) (10) in 35 ml Pyridin und 60 ml CH_2Cl_2 werden bei -10°C portionsweise mit 9,5 g (50 mmol) Tosylchlorid versetzt. Man rührt 10 Std. bei 0°C, 5 Std. bei 20°C und gießt dann die Reaktionsmischung in eine kalte 2N HCl-Lsg.. Die Mischung wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phasen werden mit H_2O, $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird in 100 ml THF gelöst. Anschließend fügt man 15 ml 2N HCl hinzu, um die Schutzgruppe zu entfernen. Man rührt ca. 7 Std. bei 20°C (die Abspaltung wird durch DC verfolgt) und engt die Reaktionsmischung ein. Der Rückstand wird mit $CHCl_3$ aufgenommen, mit $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. gewaschen

und über $MgSO_4$ getrocknet. Chromatographie an Kieselgel (System A) liefert 9,6 g (79%).

MS: m/e 244 (M^+); 172 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,7; 132,9; 129,7; 127,7; 67,8; 63,9; 37,8; 23,4; 21,5.

2S,3R-Threoninmethylesterhydrochlorid (14)

Zu 1700 ml Methanol werden bei -10°C 200 g (1,68 mol) Thionylchlorid zugetropft. Anschließend gibt man 200 g (1,68 mol) 2S,3R-Threonin (13a) portionsweise zu. Man rührt 72 Std. bei 20°C und engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein. Das farblose, zähe Öl (284 g) wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

^{13}C-NMR(CH_3OD): 168,7; 65,5; 58,9; 53,0; 19,7.

2S,3R-N-Benzoylthreoninmethylester (15)

284 g (1,68 mol) (14) in 1800 ml $CHCl_3$ werden bei -5°C mit 170 g (1,68 mol) Triethylamin versetzt. Nach 1,5 Std. kräftigem Rühren gibt man nochmals 187 g (1,85 mol) Triethylamin zu und tropft anschließend 235,6 g (1,68 mol) Benzoylchlorid so zu, daß die Temperatur -5°C nicht übersteigt. Man rührt 7 Std. und läßt dabei die Reaktionstemperatur auf 2°C ansteigen. Die Reaktionsmischung wird mit H_2O, 2N Zitronensäure, $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus $CHCl_3$ und Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 351 g (88%); Fp.: 97°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +23,8° (c = 1; EtOH); Lit.:[135] $[\alpha]_D^{20}$ = +23,2° (EtOH)

Aus 2R,3S-Threonin (13a): $[\alpha]_D^{20}$ = -23,6° (c = 1; EtOH)

MS: m/e 220 (M - 17); 193 (M - 44); 105 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 171,0; 168,1; 133,3; 131,5; 128,2; 126,9; 67,5; 57,9; 52,1; 19,8

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237,25) Ber.: C 60,75 H 6,37 N 5,90

Gef.: C 60,96 H 6,46 N 5,94.

4S,5S-4(Methoxycarbonyl)-5-methyl-2-phenyl-Δ^2-oxazolin (16)[135]

310 g (1,30 mol) (15) werden bei -10°C portionsweise zu 170 ml Thionylchlorid gegeben. Man rührt 14 Std. bei -3°C und entfernt das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum. Der Rückstand wird in $CHCl_3$ aufgenommen und langsam in eine ges. Na_2CO_3-Lsg. gegossen, so daß die Mischung immer (!) alkalisch bleibt. Man extrahiert mit $CHCl_3$ und wäscht die org. Phase mit H_2O neutral. Kristallisation aus Petrolether 60:90 liefert 267 g (92%).

Fp.: 74 - 75°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +63,3° (c = 1,1; EtOH); Lit.:[135] $[\alpha]_D^{20}$ = +69,2° (EtOH)

Aus 2R,3S-Threonin (13a): $[\alpha]_D^{20}$ = -62,9° (c = 1,1; EtOH)

MS: m/e 219 (M^+); 160 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 170,3; 166,0; 131,6; 128,3; 128,2; 127,1; 77,5; 71,5; 51,8; 16,0

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,23) Ber.: C 65,74 H 5,98 N 6,39

Gef.: C 65,79 H 6,01 N 6,42.

2S,3S-Allothreonin (13b)[135]

253 g (1,15 mol) (16) in 1 l 6N HCl werden 5 Std. im Rückfluß gekocht. Anschließend kühlt man ab und extrahiert die ausfallende Benzoesäure mit viel Ether. Die H_2O-Phase wird eingeengt, der sirupartige Rückstand wird mit warmem EtOH (85%ig) aufge-

nommen und mit Anilin versetzt. Beim Abkühlen fällt Allothreonin aus. Zur weiteren Reinigung wird aus H_2O/EtOH (1:4) umkristallisiert. Man erhält 127 g (93%).

$[\alpha]_D^{20}$ = +9,6° (c = 1; H_2O); $[\alpha]_D^{20}$ = +32,3° (c = 1; 1N HCl);
Lit.:[136] $[\alpha]_D^{20}$ = +32,5° (c = 8,2; 1N HCl); ee = 99,7%

2R,3R-Allothreonin (13b) aus 2R,3S-Threonin (13a):

$[\alpha]_D^{20}$ = -9,9° (c = 1; H_2O); $[\alpha]_D^{20}$ = -33,2° (c = 1; 1N HCl);
ee = 99,7%

^{13}C-NMR(1N DCl): 172,7; 67,7; 61,0; 19,5

$C_4H_9NO_3$ (119,12) Ber.: C 40,33 H 7,62 N 11,76
Gef.: C 40,44 H 7,70 N 11,47.

S-1,3-Butandiol (2) und R-1,2-Butandiol (22)

59,6 g (0,5 mol) (13b) und 125 g KCl werden in 900 ml 1N H_2SO_4 gelöst; unter kräftigem Rühren tropft man innerhalb von 2 Std. eine Lösung aus 60 g $NaNO_2$ (0,87 mol) in 100 ml H_2O bei -3°C zu. Man rührt 3 Std. bei dieser Temperatur und gibt nochmals 6 g $NaNO_2$ in 10 ml H_2O zu. Anschließend rührt man 18 Std. und läßt dabei die Reaktionstemperatur langsam auf 20°C ansteigen. Nach der Zugabe von 150 g $NaHCO_3$, wobei sich pH 1,5 einstellt, wird die Reaktionsmischung eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit 2 l heißem Essigester extrahiert. Die org. Phase wird eingeengt und man erhält 42,5 g eines gelben Öls.

^{13}C-NMR-Messungen zeigen, daß diese rohe Mischung aus 2-Chlor-3-hydroxybuttersäure (20) [^{13}C-NMR(CD_3OD): 171,7; 63,4; 62,9; 18,9] und 3-Chlor-2-hydroxybuttersäure (21) [^{13}C-NMR(CD_3OD): 175,5; 75,4; 69,7; 17,4] besteht. Die Derivatisierung der rohen Mischung aus (20) und (21) mit Diazomethan und anschlie-

SSende GC-MS Untersuchungen ergaben die folgenden Resultate:

Methylester von (20) (81%):

MS: m/e 108, 110 = 2:1, 1 Cl, MC-Lafferty (100%)

Methylester von (21) (19%):

MS: m/e 122, 124 = 2:1, 1 Cl, M + 1 - CH_3O; 94, 96 = 2:1, 1 Cl (100%).

Das gelbe Öl (42,5 g) wird in 200 ml THF gelöst und zu einer kräftig gerührten Suspension von 45 g (1,18 mol) $LiAlH_4$ in 800 ml THF getropft. Man kocht 40 Std. unter Rückfluß, kühlt dann die Reaktionsmischung ab und setzt vorsichtig 45 ml H_2O, 45 ml KOH (15%ig) und 90 ml H_2O zu. Der weiße Niederschlag wird in einem Soxhlet mit THF extrahiert. Die THF-Lösungen werden über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und der Rückstand mit einer Spaltrohrkolonne (HMS 300, Fischer, ca. 50 theoretische Böden) im Vakuum fraktioniert. Zwischen 92°C und 99°C / 12 mm Hg erhält man eine Mischung von (2) und (22). Zwischen 99°C und 100°C / 12 mm Hg erhält man 7,5 g (2). Um die Mischfraktion aus (2) und (22) zu trennen, wird diese Fraktion monobenzoyliert (Molverhältnis: Diol / Benzoylchlorid 1:1 in Pyridin, 12 Std. rühren bei 25°C). Chromatographie an Kieselgel (System A) ergibt R-1-Benzoyloxybutan-2-ol und S-1-Benzoyloxybutan-3-ol. Die Umsetzung der getrennten Fraktionen mit $LiAlH_4$ (50% Überschuß) liefert (2) (0,7 g) und (22) (1,2 g). Die chemische Ausbeute, bezogen auf (13b), beträgt 18% an (2) und 3% an (22).

1,3-Butandiol (2) aus:

2S,3S-Allothreonin (13b)

$[\alpha]_D^{20} = +29,8°$ (c = 1; EtOH); $\alpha_D^{20} = +30,0°$ (in Substanz)

2R,3R-Allothreonin (13b)

$[\alpha]_D^{20} = -29,9°$ (c = 1,2; EtOH); $\alpha_D^{20} = -30,3°$ (in Substanz)

2S,3R-Threonin (13a)

$[\alpha]_D^{20}$ = -21,5° (c = 1; EtOH); α_D^{20} = -22,2° (in Substanz)

S-3-Hydroxybuttersäureethylester (8) aus der Hefereduktion von Acetessigester (12)

$[\alpha]_D^{20}$ = +28,1° (c = 1,1; EtOH); α_D^{20} = +29,9° (in Substanz)

S-Milchsäureethylester (3)

$[\alpha]_D^{20}$ = +29,1° (c = 1,1; EtOH); α_D^{20} = +29,9° (in Substanz)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 67,0; 60,5; 40,1; 23,4.

1,2-Butandiol (22) aus:

2S,3S-Allothreonin (13b)

$[\alpha]_D^{20}$ = +15,0° (c = 1,7; EtOH); α_D^{20} = +2,8° (in Substanz)

Lit.:[189] $[\alpha]_D^{20}$ = +14,5° (c = 5,6; EtOH)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 73,6; 66,1; 25,9; 9,8.

S-1-Tosyloxybutan-3-ol (11)

Zu einer Lösung von 6,2 g (68 mmol) (2) in 20 ml Pyridin wird bei -20°C eine Lösung von 14,1 g (74 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Pyridin innerhalb von 30 Min. zugetropft. Die Mischung wird 1 Std. bei -25°C gerührt. Dann gibt man 2 ml H_2O zu und rührt weitere 20 Min.. Das Reaktionsgemisch wird mit 350 ml Benzol aufgenommen und mit 2N H_2SO_4, Na_2CO_3- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das farblose Öl wird an Kieselgel (System A) chromatographiert, um die Nebenprodukte S-3-Tosyloxybutan-1-ol (11a) und S-Ditosyloxybutan abzutrennen. Man erhält 11,9 g (72%) S-1-Tosyloxybutan-3-ol. Um flüchtige Bestandteile zu entfernen, wird das Öl mehrmals mit Xylol abrotiert und schließlich im Hochvakuum getrocknet.

2-Methyloxetan (1)

Unter heftigem Rühren gibt man sehr rasch 9 g feingepulvertes KOH zu 8,9 g (36 mmol) (11). Das Reaktionsgemisch wird nach kurzer Zeit fest, worauf man die Temperatur auf 80°C erhöht. Das entstehende 2-Methyloxetan wird bei einem angelegten Vakuum von 50 mm Hg in einer auf -70°C gekühlten Vorlage (Hg-Ventil) ausgefroren. Redestillation über CaH_2 liefert 1,0 g (38%) (1). Sdp.: 60 - 61°C / 760 mm Hg.

2-Methyloxetan aus:

2S,3S-Allothreonin (13b)

α_D^{20} = +34,4° (in Substanz), ee 99,0%

2R,3R-Allothreonin (13b), ee 98,8%

2R,3R-Allothreonin (13b) ohne Trennung von R-(11) und R-(11a), ee 96,0%

2S,3R-Threonin (13a)

α_D^{20} = -24,1° (in Substanz), ee 73,6%

S-3-Hydroxybuttersäureethylester (8) (Hefereduktion)

α_D^{20} = +30,6° (in Substanz), ee 89,2%

S-Milchsäureethylester (3)

α_D^{20} = +34,0° (in Substanz), ee 96,1%

Alle Proben sind mindestens 99,5% GC-rein.

MS: m/e 72 (M^+); 43 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 79,1; 67,4; 29,2; 23,9.

Reduktion von S-1,4-Ditosyloxybutan-2-ol (30) mit $NaBH_4$

15,0 g (30,1 mmol) S-1,4-Ditosyloxy-2-tetrahydropyranyloxybutan werden in 60 ml Aceton und 40 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 40 ml 2N HCl wird 8 Std. bei 20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch

wird mit $NaHCO_3$ (s) neutralisiert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Benzol aufgenommen, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und an Kieselgel (System A) chromatographiert.

Ausbeute: 11,0 g (88%) (30); Fp.: 62 - 63°C

$[\alpha]_D^{20} = -3,7°$ (c = 1; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 145,0; 144,8; 132,6; 132,4; 129,8; 128,2; 127,8; 73,2; 66,6; 65,5; 32,0; 21,5.

$C_{18}H_{22}O_7S_2$ (414,48) Ber.: C 52,16 H 5,35 S 15,47

Gef.: C 52,29 H 5,34 S 15,48.

4,5 g (10,9 mmol) (30) in 40 ml Sulfolan werden mit 0,59 g (17,4 mmol) $NaBH_4$ versetzt. Man rührt 2 Std. bei 90°C, verdünnt dann das Reaktionsgemisch mit H_2O und extrahiert mit Benzol. Die org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Chromatographie an Kieselgel (System A) ergibt ca. 50 mg (11) und 0,7 g (26%) (29).

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,9; 132,8; 129,9; 127,9; 73,6; 70,7; 25,8; 21,6; 9,6.

Die Cyclisierung der Tosylate (11) und (29) erfolgt in "head space"-Gläsern mit 6N KOH.

7. S-2-Methyltetrahydrofuran

S-2(2'Tetrahydropyranyloxy)propionsäureethylester (3)

70,8 g (0,6 mol) S-Milchsäureethylester (ee 94,6%) (2), 100 ml (1,1 mol) 2,3-Dihydropyran und 0,25 g TsOH in 600 ml Ether werden unter N_2-Atmosphäre 20 Std. bei 20°C gerührt. Nach Zugabe von 4 g K_2CO_3 wird weitere 2 Std. gerührt. Man filtriert, engt ein und destilliert sofort (!).

Ausbeute: 106,9 g (88%); Sdp.: 104 - 106°C / 10 mm Hg

$\alpha_D^{20} = -94,7°$ (in Substanz); $[\alpha]_D^{20} = -84,7°$ (c = 1,8; $CHCl_3$)

MS: m/e 201 (M - 1); 85 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 175,7; 97,8; 97,1; 72,1; 69,5; 61,8; 61,7; 60,1; 30,1; 30,0; 25,0; 18,7; 18,2; 17,5; 13,7.

S-2(2'Tetrahydropyranyloxy)propan-1-ol (4)

115 g (0,57 mol) (3) werden, wie bei 5.4 (9) beschrieben, mit 15 g (0,39 mol) $LiAlH_4$ in 1 l Ether reduziert.

Ausbeute: 77,3 g (85%); Sdp.: 66 - 68°C / 0,02 mm Hg

$\alpha_D^{20} = -5,0°$ (in Substanz); Lit.:[153] $\alpha_D^{25} = +25,76°$ (in Substanz)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 98,4; 75,8; 74,0; 66,3; 65,4; 63,4; 62,2; 30,9; 30,4; 24,9; 24,6; 20,0; 19,3; 17,4; 16,4.

S-2(2'Tetrahydropyranyloxy)propionaldehyd (5)

Analog der Swern-Methode[154] werden bei -60°C 80 ml (1,13 mol) DMSO in 100 ml CH_2Cl_2 zu einer Lösung von 48 ml (0,56 mol) Oxalylchlorid in 700 ml CH_2Cl_2 getropft. Danach rührt man 5 Min. und tropft dann 80,0 g (0,5 mol) (4) bei -50°C rasch zu. Man rührt 10 Min. und gibt 350 ml Triethylamin zu. Anschließend

erhöht man die Reaktionstemperatur während 3 Std. auf 20°C. Die Reaktionsmischung wird mit H_2O aufgenommen; die H_2O-Phase wird nochmals mit CH_2Cl_2 zurückextrahiert. Die gesamten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Fraktionierte Destillation ergibt 68,5 g (87%) (5).

Sdp.: 78 - 79°C / 12 mm Hg

$\alpha_D^{20} = -97,8°$ (in Substanz); $[\alpha]_D^{20} = -83,2°$ (c = 2,5; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 203,1; 202,8; 99,2; 98,3; 78,4; 76,5; 63,4; 62,6; 30,6; 25,2; 19,9; 19,3; 15,7; 15,1.

S-4(2'Tetrahydropyranyloxy)valeriansäureethylester (6)

Zu einer Suspension von 12,1 g (0,4 mol) NaH (80%ige Suspension in Paraffinöl) in 800 ml Monoglyme werden bei 15°C 89,5 g (0,4 mol) Phosphonoessigsäuretriethylester[155] getropft. Man rührt 1,5 Std. bei 20°C und gibt dann 63,2 g (0,4 mol) (5) in 100 ml Monoglyme zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Std. bei 50 - 60°C gerührt, dann abgekühlt und mit viel H_2O aufgenommen. Die H_2O-Phase wird mit Ether extrahiert, die org. Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Destillation ergibt 67 g eines Olefingemisches. Sdp.: 85 - 102°C / 0,1 mm Hg

59,3 g dieser Fraktion werden in 250 ml MeOH gelöst und mit 6 g Pd/Aktivkohle hydriert. Innerhalb der ersten Stunde werden nur 300 ml H_2 aufgenommen. Man gibt daher erneut 6 g Pd/Aktivkohle zu. Die Reaktionsmischung nimmt nun sehr schnell insgesamt 5500 ml H_2 auf. Man filtriert den Katalysator ab, wäscht dreimal mit MeOH nach und engt ein. Destillation ergibt 54,1 g (59%) (6).

Sdp.: 80 - 83°C / 0,03 mm Hg

α_D^{20} = +4,4° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +3,2° (c = 3,7; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 173,2; 172,9; 98,7; 95,2; 72,9; 69,6; 62,3; 62,1; 59,8; 32,1; 31,3; 30,8; 30,3; 29,9; 25,2; 21,1; 19,7; 19,4; 18,7; 13,9.

S-4(2'Tetrahydropyranyloxy)pentan-1-ol (7)

46 g (0,2 mol) (6) werden mit 10 g $LiAlH_4$ in 800 ml Ether reduziert. Der nach der Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird an Kieselgel (System B) chromatographiert. Ausbeute: 27,2 g (72%).

Sdp.: 91 - 92°C / 0,45 mm Hg

α_D^{20} = +0,2° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +20,4° (c = 4; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 98,3; 95,6; 73,6; 70,7; 62,3; 62,2; 33,5; 32,5; 30,9; 28,5; 28,2; 25,1; 21,1; 19,5; 18,7.

S-1-Tosyloxy-4(2'tetrahydropyranyloxy)pentan (8)

18,8 g (0,1 mol) (7) in 50 ml Pyridin und 250 ml CH_2Cl_2 werden bei -10°C mit 19,1 g (0,1 mol) Tosylchlorid versetzt. Anschließend rührt man 24 Std. bei 0°C. Die Reaktionslösung wird mit H_2O, $NaHCO_3$-Lsg. und mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 30,5 g (89%) (8) als farbloses Öl. Das Tosylat zersetzt sich sehr leicht und sollte daher schnell weiterverarbeitet werden.

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,1; 132,6; 129,3; 127,1; 98,3; 95,2; 72,8; 70,2; 69,4; 62,0; 32,3; 31,6; 30,5; 24,8; 24,6; 24,3; 20,9; 19,3; 18,5.

S-2-Methyltetrahydrofuran (1)

10,0 g (29,2 mmol) (8), 0,5 g TsOH und 0,2 ml H_2O werden in 30 ml Triglykol auf 60 - 80°C erhitzt. Man legt ein Vakuum von 50 mm Hg an und treibt das entstehende Produkt über eine Vigreuxkolonne in eine gekühlte Vorlage. Redestillation über CaH_2 ergibt 2,0 g (80%) (1).

Sdp.: 79°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = +18,0° (in Substanz); α_D^{27} = +17,7°; ee 75,2%

Damit ergibt sich folgender korrigierte Drehwert für optisch reines S-2-Methyltetrahydrofuran: α_D^{20} = +23,9° ±0,2°

Lit.:[157] α_D^{27} = +21,3° ±0,2 (in Substanz, extrapoliert)

MS: m/e 86 (M^+); 71 (M - 15); 43 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 74,6; 67,1; 32,7; 25,4; 20,4.

8. S-2-Methyltetrahydropyran

S-1-Tosyloxy-2(2'tetrahydropyranyloxy)propan (3)

80 g (0,5 mol) (2) S-2(2'Tetrahydropyranyloxy)propan-1-ol [vgl. 7. (4)] in 100 ml Pyridin und 400 ml CH_2Cl_2 werden portionsweise bei -10°C mit 97 g (0,5 mol) Tosylchlorid versetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 145 g (92%) (3) als farbloses Öl.

MS: m/e 314 (M^+); 84 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,5; 132,4; 129,6; 127,6; 98,5; 96,1; 72,8; 72,5; 70,2; 68,9; 62,3; 61,7; 30,5; 25,2; 21,3; 19,4; 18,9; 17,8; 16,0.

S-1-Tosyloxypropan-2-ol (4)

70 g (0,22 mol) (3) in 600 ml Ethanol und 40 ml 0,1N HCl werden 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend gibt man 5 ml Triethylamin zu, engt ein und filtriert den Rückstand über eine Schicht Kieselgel (Laufmittel: Essigester).

Ausbeute: 48,4 g (94%) (4) farbloses Öl

MS: m/e 230 (M^+); 85 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,8; 132,4; 129,7; 127,6; 74,6; 65,2; 21,4; 18,5.

S-Methyloxiran (5)

33 g (0,14 mol) (4) werden unter kräftigem Rühren zu 50 ml einer 60°C warmen KOH-Lsg. (50%ig) getropft. Das Oxiran destilliert rasch in die gekühlte Vorlage. Gegen Ende der Reaktion wird ein schwaches Vakuum angelegt. Nach Redestillation über KOH erhält man 4,9 g (60%) (5). Sdp.: 33°C.

$\alpha_D^{20} = -11,5°$ (in Substanz), ee 94,3%; Lit.:[46] $\alpha_D^{20} = -11,69°$ (in Substanz)

MS: m/e 58 (M^+, 100%); 43 (M - 15)

S-5-Hydroxy-2-hexinsäuremethylester (7)

Analog der Carlson-Methode[160] tropft man zu einer Lösung von 34,4 g (0,34 mol) Diisopropylamin in 400 ml THF bei -40°C 460 ml einer 1,55 m BuLi-Lsg.. Nach 15 Min. gibt man bei -40°C 270 ml HMPT und anschließend 23,8 g (0,34 mol) Propinsäure zu. Im Verlauf von 2 Std. läßt man die Reaktionstemperatur auf -10°C ansteigen und gibt dann 19,7 g (0,34 mol) (5) zu. Man rührt 48 Std. bei 20°C und engt die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird mit H_2O aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (ca. 4 l) so lange extrahiert, bis das HMPT aus der H_2O-Phase entfernt ist. Die H_2O-Phase wird mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert, mit NaCl gesättigt und anschließend in einer Kutscher-Steudel-Apparatur 24 Std. mit Ether extrahiert. Die org. Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Man erhält 22,0 g eines braunen Öls, das hauptsächlich aus (6) besteht.

^{13}C-NMR(CD_3OD): 156,5; 87,3; 76,4; 66,5; 29,1; 22,5.

Das rohe Öl wird in 500 ml Ether gelöst und mit einem Überschuß einer Diazomethan/Ether-Lsg. versetzt. Man erhält 19,8 g (41%) (7).

Sdp.: 80 - 82°C / 0,06 mm Hg

IR (Film): $\nu_{C\equiv C}$ 2260 cm^{-1}

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 154,0; 86,5; 74,3; 65,5; 52,4; 28,9; 22,3.

S-5(2'Tetrahydropyranyloxy)-2-hexinsäuremethylester (8)

17,5 g (0,123 mol) (7), 40 ml (0,44 mol) 2,3-Dihydropyran und 0,15 g TsOH in 200 ml Ether werden 20 Std. bei 20°C gerührt. Nach Zugabe von 3 ml Pyridin wird 1 Std. gerührt und anschließend eingeengt. Chromatographie an Kieselgel (System B) liefert 24,9 g (88%) (8). Das Produkt wird nicht destilliert, da sich während der Destillation teilweise die Schutzgruppe abspaltet.

IR (Film): $\nu_{C\equiv C}$ 2250 cm^{-1}

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 153,7; 97,8; 96,7; 86,5; 86,2; 73,9; 70,2; 69,8; 62,4; 62,1; 52,2; 30,7; 27,3; 26,0; 25,3; 21,1; 19,5; 19,2; 19,1.

S-5(2'Tetrahydropyranyloxy)hexansäuremethylester (9)

24,0 g (0,106 mol) (8) werden in 250 ml MeOH und 0,2 ml Pyridin gelöst und mit 5 g Pd/Aktivkohle hydriert. Nach 8 - 9 Std. ist die Hydrierung beendet; die Lösung hat insgesamt 5 l H_2 aufgenommen. Man filtriert den Katalysator ab, engt ein und destilliert im Vakuum.

Ausbeute: 20,5 g (84%); Sdp.: 72 -75°C / 0,04 mm Hg

α_D^{20} = +15,4° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +11,9° (c = 2; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 173,8; 173,7; 98,7; 95,5; 73,5; 70,4; 62,6; 62,3; 51,2; 36,7; 35,8; 33,9; 31,1; 25,4; 21,4; 21,1; 20,8; 19,9; 19,7; 19,0.

S-5(2'Tetrahydropyranyloxy)hexan-1-ol (10)

18,0 g (78,3 mmol) (9) werden mit 6 g (0,16 mol) $LiAlH_4$ in 500 ml Ether reduziert. Der nach der Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird an Kieselgel (System B) chromatographiert.

Ausbeute: 13,4 g (85%); Sdp.: 91 - 92°C / 0,05 mm Hg

α_D^{20} = +15,6° (in Substanz); $[\alpha]_D^{20}$ = +12,5° (c = 2,6; $CHCl_3$)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 98,5; 95,8; 73,8; 71,1; 62,4; 62,0; 36,8; 36,0; 32,5; 30,9; 25,2; 21,6; 21,4; 21,2; 19,6; 18,9.

S-1-Tosyloxy-5(2'tetrahydropyranyloxy)hexan (11)

6,1 g (30,2 mmol) (10) in 30 ml Pyridin und 100 ml CH_2Cl_2 werden bei -15°C portionsweise mit 5,9 g (31 mmol) Tosylchlorid versetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 8,8 g (82%) farbloses Öl.

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 144,5; 133,0; 129,6; 127,6; 98,6; 95,6; 73,5; 70,4; 70,3; 62,6; 62,4; 36,5; 35,6; 31,0; 28,6; 25,3; 21,4; 21,1; 19,9; 19,7; 18,9.

S-2-Methyltetrahydropyran (1)

8,0 g (22,5 mmol) (11) werden, wie bei 7. (1) beschrieben, mit 0,7 g TsOH, 0,2 ml H_2O in 30 ml Triglykol umgesetzt. Nach der Destillation über CaH_2 erhält man 1,2 g (53%) (1).

Sdp.: 100°C / 760 mm Hg

α_D^{20} = +7,6° (in Substanz), ee 91,8%

Damit ergibt sich folgender Drehwert für optisch reines S-2-Methyltetrahydropyran: α_D^{20} = +8,3° $\pm$0,2°

MS: m/e 100((M^+); 85 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 73,8; 68,4; 33,7; 25,9; 23,6; 22,2.

9. Molybdän(VI)-oxodiperoxo-Komplexe

9.1 S-Milchsäurepiperidinamid (PLA)

118,1 g (1 mol) S-Milchsäureethylester (ee 94,6%) in 200 ml MeOH werden mit 135 g (1,6 mol) Piperidin versetzt. Man rührt 7 Tage bei 20°C, engt ein und destilliert.

Ausbeute: 43,7 g (28%); Sdp.: 84 - 86°C / 0,2 mm Hg

$\alpha_D^{20} = -8,3°$ (in Substanz); $[\alpha]_D^{20} = -3,5°$ (c = 2; $CHCl_3$)

MS: m/e 157 (M^+); 69 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 172,8; 63,6; 45,4; 43,1; 25,7; 25,1; 24,0; 21,1.

9.2 S-N,N-Dimethyl-3-phenylmilchsäureamid (DMPLA)

8,3 g (50 mmol) S-3-Phenylmilchsäure, 20 ml Ethanol, 150 ml $CHCl_3$ und 0,5 g Ionenaustauscher (Dowex 50WX8) werden 2 Tage am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 8,5 g (88%) S-3-Phenylmilchsäureethylester.

Sdp.: 90 - 92°C / 0,04 mm Hg

Das Destillat kristallisiert im Kühlschrank. Fp.: 48°C.

Die Veresterung mit Diazomethan ist nicht zu empfehlen, da zwei Produkte entstehen.

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 173,9; 136,3; 129,3; 128,1; 126,6; 71,1; 61,4; 40,5; 14,0.

6,0 g (30,9 mmol) Ester werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 7 ml Dimethylamin versetzt. Man rührt drei Tage bei 20°C, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Essigester).

Ausbeute: 5,2 g (87%); Fp.: 65 - 66°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +37,3° (c = 2; EtOH)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 173,4; 136,8; 129,1; 128,2; 126,5; 68,8; 41,8; 36,1; 35,6.

$C_{11}H_{15}NO_2$	(193,24)	Ber.:	C	68,37	H	7,82	N	7,25
		Gef.:	C	68,67	H	8,03	N	7,53.

9.3 S-2-Hydroxy-3-methylbuttersäurepiperidinamid (HMBPA)

5,0 g (34,2 mmol) S-2-Hydroxy-3-methylbuttersäureethylester in 40 ml EtOH werden bei 0°C mit 17,1 g (0,34 mol) Hydrazinhydrat versetzt. Man rührt 12 Std. bei 5°C; anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt und mit Ether versetzt. Das ausgefallene Hydrazid wird aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Man erhält 3,8 g (84%). Fp.: 140 - 141°C

$[\alpha]_D^{20}$ = -68,0° (c = 1,5; EtOH)

$C_5H_{12}N_2O_2$	(132,17)	Ber.:	C	45,44	H	9,15	N	21,20
		Gef.:	C	45,42	H	9,16	N	21,40.

1,57 g (11,9 mmol) Hydrazid werden in 10 ml einer 2,9N HCl/THF-Lsg. suspendiert und bei -25°C mit 1,5 g (14,5 mmol) tert-Butylnitrit versetzt. Man rührt, bis sich alles gelöst hat (ca. 20 Min.), nimmt dann mit 100 ml kaltem Essigester auf, wäscht bei möglichst tiefer Temperatur mit $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4. Die Azid-Lösung wird anschließend bei -20°C mit 2,0 g (23,5 mmol) Piperidin versetzt. Man rührt 20 Std. bei 0°C, nimmt mit Essigester auf, wäscht mit Zitronensäure-, $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (System A).

Ausbeute: 1,7 g (77%) farbloses Öl

MS: m/e 185 (M^+); 113 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 172,0; 71,8; 61,4; 44,7; 31,3; 29,6; 28,9; 24,1; 19,4; 14,6.

9.4 2S,3S-2-Hydroxy-3-methylpentansäurepiperidinamid (HMPPA)

5,0 g (31,2 mmol) 2S,3S-2-Hydroxy-3-methylpentansäureethylester in 40 ml EtOH werden bei 0°C mit 15,6 g (0,31 mol) Hydrazinhydrat versetzt. Nach der Aufarbeitung (vgl. 9.3) erhält man 4,1 g (90%) Hydrazid. Fp.: 146 - 147°C

$[\alpha]_D^{20}$ = -60,1° (c = 1; EtOH)

$C_6H_{14}N_2O_2$ (146,19) Ber.: C 49,29 H 9,65 N 19,17

Gef.: C 48,91 H 9,61 N 19,37.

1,5 g (10,3 mmol) Hydrazid in 15 ml einer 2,9N HCl/THF-Lsg. werden bei -25°C mit 1,3 g (12,6 mmol) tert-Butylnitrit versetzt. Die getrocknete Azid-Lösung wird mit 1,8 g (21,1 mmol) Piperidin versetzt. Nach der Aufarbeitung (vgl. 9.3) erhält man 1,6 g (78%).

MS: m/e 199 (M^+); 55 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 172,2; 72,2; 61,6; 44,7; 38,5; 29,7; 28,9; 24,2; 22,0; 16,2; 11,7.

9.5 S-3-Hydroxybuttersäurepiperidinamid (HBPA)

S-3-Benzyloxybuttersäureethylester (2)

Nach der Methode von Mislow[164] werden 24,0 g (0,18 mol) S-3-Hydroxybuttersäureethylester (1) (aus Hefereduktion) und 47,0 g (0,27 mol) Benzylbromid in 200 ml Ether mit 42,0 g Silberoxid umgesetzt. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand wird destilliert, an Kieselgel chromatographiert (System C) und noch-

mals destilliert. Ausbeute: 12,5 g (31%)

Sdp.: 98°C / 0,04 mm Hg

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 171,5; 138,5; 128,3; 127,6; 72,0; 70,8; 60,4; 42,1; 19,8; 14,1.

S-3-Benzyloxybuttersäurepiperidinamid (3)

8,0 g (36 mmol) (2) in 60 ml EtOH werden bei 0°C mit 18 g (0,36 mol) Hydrazinhydrat versetzt. Nach beendeter Zugabe rührt man 12 Std. bei 20°C. Die Reaktionsmischung wird eingeengt und an Kieselgel gereinigt (System G). Man erhält 4,9 g (65%) Hydrazid. 2,5 g (12 mmol) Hydrazid werden in 10 ml einer 2,9N HCl/THF-Lsg. suspendiert und bei -30°C mit 1,6 g (15,5 mmol) tert-Butylnitrit in 5 ml THF versetzt. Man rührt 15 Min. bei -25°C und nimmt mit 100 ml kaltem Essigester auf. Die org. Phase wird bei möglichst tiefer Temperatur mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Zu der filtrierten Lösung gibt man bei -20°C 2,0 g (23,5 mmol) Piperidin. Man rührt 20 Std. bei 0°C und arbeitet dann das Reaktionsgemisch, wie bei 9.3 beschrieben, auf. Man erhält 2,2 g (70%) eines farblosen Öls.

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 169,3; 138,6; 128,1; 127,6; 127,3; 72,8; 70,9; 61,5; 44,7; 40,4; 29,7; 28,9; 24,3; 20,0.

S-3-Hydroxybuttersäurepiperidinamid (HBPA) (4)

3 g (11,5 mmol) (3) in 50 ml MeOH und 0,5 ml Eisessig werden mit 0,5 g Pd/Aktivkohle im Durchfluß hydriert. Nach 6 Std. wird abfiltriert, eingeengt und destilliert. Man erhält 1,5 g (76%) (4). Sdp.: 88°C / 0,05 mm Hg

$[\alpha]_D^{20}$ = +17,3° (c = 0,7; $CHCl_3$)

MS: m/e 171 (M^+); 55 (100%)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 170,6; 64,1; 61,4; 44,7; 40,4; 29,7; 28,9; 24,1; 22,0.

9.6 S-N-Acetylprolinol (AcPro) und S-N-Benzoylprolinol (BzPro) S-Prolinol

Zu einer eisgekühlten Suspension von 50 g (1,32 mol) $LiAlH_4$ in 1000 ml THF werden portionsweise insgesamt 57,6 g (0,5 mol) S-Prolin gegeben. Anschließend kocht man 3 Tage unter Rückfluß. Der nach der Hydrolyse (170 ml H_2O) erhaltene Niederschlag wird 2 Tage mit THF im Soxhlet extrahiert. Destillation ergibt 30,0 g (59%). Sdp.: 68 - 70°C / 9 mm Hg

$[\alpha]_D^{20}$ = +3,3° (c = 4; MeOH)

Lit.:[190] $[\alpha]_D^{20}$ = +3,38 (c = 5,4; MeOH)

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 63,0; 59,0; 45,0; 26,4; 24,3.

S-N-Acetylprolinol[165] (AcPro)

Zu 5,0 g (49,4 mmol) S-Prolinol tropft man 5,0 g (49 mmol) Acetanhydrid, so daß die Reaktionstemperatur 50°C nicht übersteigt. Anschließend erwärmt man die Reaktionsmischung auf 60 - 65°C und rührt eine Stunde; danach wird sofort destilliert. Man erhält 5,1 g (72%). Sdp.: 107°C / 0,06 mm Hg

$[\alpha]_D^{20}$ = -68,5° (c = 3; MeOH)

^{13}C-NMR(CH_3OD): 174,5; 174,2; 66,4; 65,7; 63,6; 62,7; 52,2; 51,7; 31,3; 30,6; 27,2; 25,2; 24,6.

S-N-Benzoylprolinol (BzPro)

Zu 5,0 g (49,4 mmol) S-Prolinol und 5,0 g (49,4 mmol) Triethylamin in 100 ml $CHCl_3$ werden bei -10°C 7,0 g (49,8 mmol) Benzoylchlorid zugetropft. Man rührt 12 Std. bei 0°C, verdünnt dann mit $CHCl_3$, wäscht mit Zitronensäure-, $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4. Nach dem Einengen erhält man 8,9 g (88%) BzPro als farbloses Öl.

^{13}C-NMR($CDCl_3$): 171,3; 136,5; 129,7; 127,9; 126,7; 65,5; 60,4; 50,7; 27,8; 24,5.

9.7 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Molybdän(VI)-oxodiperoxo-Komplexe

5 ml H_2O_2(30%ig) werden bei 20°C portionsweise mit 1,0 g Molybdän(VI)-oxid versetzt. Man rührt 15 Min. bei 20°C und erwärmt dann auf 40°C. Nach 4 Std. bei 40°C wird abfiltriert; das Molybdän(VI)-oxid hat sich während dieser Zeit fast vollständig gelöst. Die filtrierte gelbe Lösung wird nun bei 10°C mit einem Äquivalent Ligand, gelöst in ca. 4 ml MeOH, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Min. bei 20°C gerührt, dann etwas eingeengt und 12 Std. bei 0°C aufbewahrt. Ist danach der Komplex selbst durch Zusatz von CH_2Cl_2 oder Benzol nicht kristallin erhältlich, wird mit Ethanol aufgenommen und vorsichtig (!) am Rotationsverdampfer eingeengt. Diese Prozedur wird mindestens fünfmal wiederholt; danach wird fast vollständig einrotiert.
Meistens fällt der Komplex als gelbes, mikrokristallines Pulver aus. Fällt der Komplex als Öl an, wird mit Ether versetzt und bei 5°C gerührt, wobei man nach einiger Zeit ein feinverteiltes Pulver erhält. Die gelben Komplexe werden anschließend sorgfältig mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Zu schnelles und vollständiges Einengen der Reaktionsmischung kann zu Verpuffungen des Komplexes führen. Alle dargestellten Molybdänkomplexe zersetzen sich beim Erhitzen über 110°C, teils explosionsartig, teils unter Blau- und Schwarzfärbung.

Molybdän(VI)-oxodiperoxo-S-N,N-Dimethylmilchsäureamid

$MoO(O_2)_2 \cdot DMLA$

2,5 g (17,4 mmol) MoO_3, 12,5 ml H_2O_2, 2,04 g (17,4 mmol) DMLA.

Ausbeute: 3,6 g (71%) zitronengelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = -27,5°$ (c = 1,8; H_2O)

Lit.:[162] $[\alpha]_D^{20} = 0°$ (c = 1; MeOH)

$C_5H_{11}MoNO_7$ (293,08) Ber.: C 20,49 H 3,78 N 4,77

Gef.: C 20,21 H 4,20 N 5,00.

Molybdän(VI)-oxodiperoxo-S-Milchsäurepiperidinamid

$MoO(O_2)_2 \cdot PLA$

0,75 g (5,2 mmol) MoO_3, 3,8 ml H_2O_2, 0,82 g (5,2 mmol) PLA.

Ausbeute: 1,0 g (58%) gelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = -4,8°$ (c = 0,7; MeOH)

$C_8H_{15}MoNO_7$ (333,15) Ber.: C 28,84 H 4,54 N 4,20

Gef.: C 29,03 H 4,81 N 4,52

Aus der Mutterlauge werden nach einiger Zeit bei -3°C 0,3 g "Mo · PLA" isoliert.

Gef.: C 25,87 H 4,20 N 3,74.

Molybdän(VI)-oxodiperoxo-S-N,N-Dimethyl-3-phenylmilchsäureamid

$MoO(O_2)_2 \cdot DMPLA$

0,75 g (5,2 mmol) MoO_3, 3,8 ml H_2O_2, 1,0 g (5,2 mmol) DMPLA.

Ausbeute: 1,2 g (63%) hellgelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = +6,9°$ (c = 1; MeOH)

$C_{11}H_{15}MoNO_7$ (369,18) Ber.: C 35,79 H 4,10 N 3,79

Gef.: C 35,69 H 4,77 N 3,83.

Molybdän(VI)-oxodiperoxoaquo-S-3-Hydroxybuttersäurepiperidinamid, $MoO(O_2)_2 \cdot H_2O \cdot$ HBPA

0,38 g (2,6 mmol) MoO_3, 2,0 ml H_2O_2, 0,45 g (2,6 mmol) HBPA.

Ausbeute: 0,4 g (42%) blaßgelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = +12,7°$ (c = 0,6; MeOH)

$C_9H_{19}MoNO_8$ (365,19)	Ber.:	C	29,60	H	5,24	N 3,84
	Gef.:	C	29,43	H	4,81	N 3,85.

Molybdän(VI)- oxodiperoxo-2S,3S-2-Hydroxy-3-methylpentansäurepiperidinamid, $MoO(O_2)_2 \cdot$ HMPPA

0,38 g (2,6 mmol) MoO_3, 2,0 ml H_2O_2, 0,52 g (2,6 mmol) HMPPA.

Ausbeute: 0,5 g (51%) gelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = -3,8° \pm 0,5°$ (c = 0,6; MeOH)

$C_{11}H_{21}MoNO_7$ (375,23)	Ber.:	C	35,21	H	5,64	N 3,73
	Gef.:	C	35,12	H	5,66	N 3,57.

Molybdän(VI)-oxodiperoxo-S-2-Hydroxy-3-methylbuttersäurepiperidinamid, $MoO(O_2)_2 \cdot$ HMBPA

0,38 g (2,6 mmol) MoO_3, 2,0 ml H_2O_2, 4,9 g (2,6 mmol) HMBPA.

Ausbeute: 0,4 g (42%) gelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = -11,1°$ (c = 0,7; MeOH)

$C_{10}H_{19}MoNO_7$ (361,20)	Ber.:	C	33,25	H	5,30	N 3,88
	Gef.:	C	32,77	H	5,27	N 3,56.

Molybdän(VI)-oxodiperoxo-S-N-Acetylprolinol, $MoO(O_2)_2 \cdot$ AcPro

0,42 g (2,9 mmol) MoO_3, 2 ml H_2O_2, 0,42 g (2,9 mmol) AcPro.

Ausbeute: 0,6 g (64%) hellgelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = -32,3°$ (c = 0,5; MeOH)

$C_7H_{13}MoNO_7$ (319,12) Ber.: C 26,34 H 4,11 N 4,39

Gef.: C 26,43 H 4,21 N 4,40.

Molybdän(VI)-oxodiperoxo-S-N-Benzoylprolinol, $Mo(O_2)_2 \cdot$ BzPro

0,78 g (5,4 mmol) MoO_3, 3,9 ml H_2O_2, 1,1 g (5,4 mmol) BzPro.

Ausbeute: 1,6 g (78%) zitronengelbes Pulver

$[\alpha]_D^{20} = -70,7°$ (c = 0,5; MeOH)

$C_{12}H_{15}MoNO_7$ (381,19) Ber.: C 37,81 H 3,97 N 3,67

Gef.: C 37,35 H 4,15 N 3,98.

9.7 Enantioselektive Epoxidation von trans-Stilben mit dem $MoO(O_2)_2 \cdot$ DMLA / S,S-2,3-Butandiol / DMF-System

Zu einer Mischung von 2,0 g (6,8 mmol) $MoO(O_2)_2 \cdot$ DMLA, 616 mg (6,8 mmol) S,S-2,3-Butandiol und 440 mg (6,0 mmol) DMF in 150 ml Nitromethan gibt man innerhalb von 30 Min. portionsweise insgesamt 5,4 g (30 mmol) trans-Stilben. Man rührt 14 Std. bei 23°C und engt dann die gelbe Reaktionsmischung ein. Der Rückstand wird an Kieselgel (System C) chromatographiert. Man erhält 280 mg (10%) 2R,3R-Diphenyloxiran.

Fp.: 66 - 67°C, Lit.:[180] 69 - 70°C

$[\alpha]_D^{20} = +141,2°$ (c = 0,27; Benzol)

Lit.:[180] $[\alpha]_D^{20} = +357°$ (c = 0,59; Benzol)

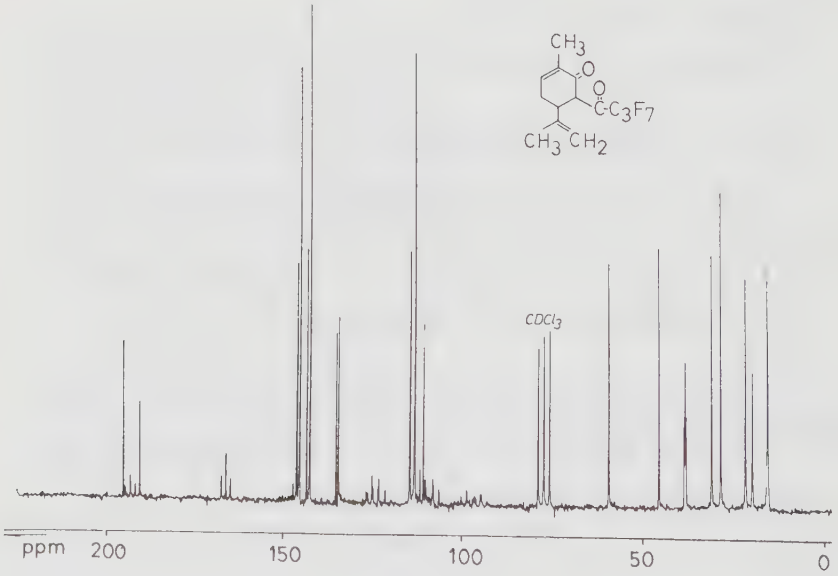
MS: m/e 196 (M^+); 167 (100%)

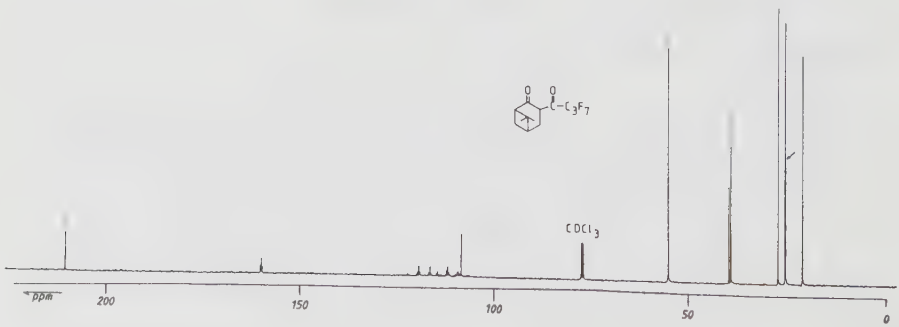
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7,34 (m, 10 H); 3,85 (s, 2 H).

10. Anhang

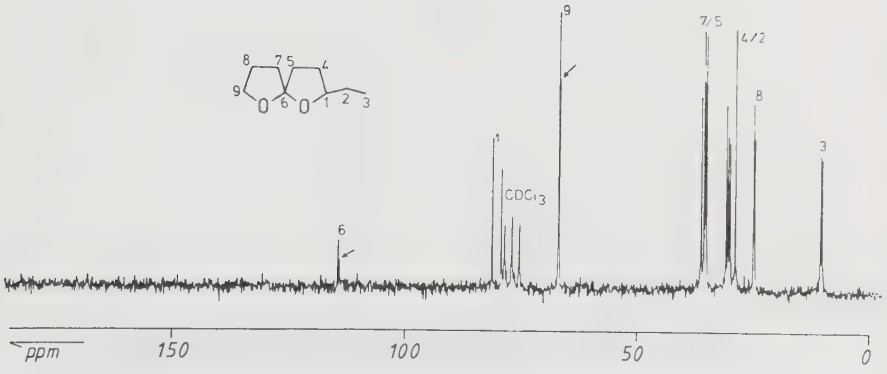
Die folgenden NMR-Spektren haben exemplarischen Charakter bzw. dokumentieren die Identität der beschriebenen Substanzen:

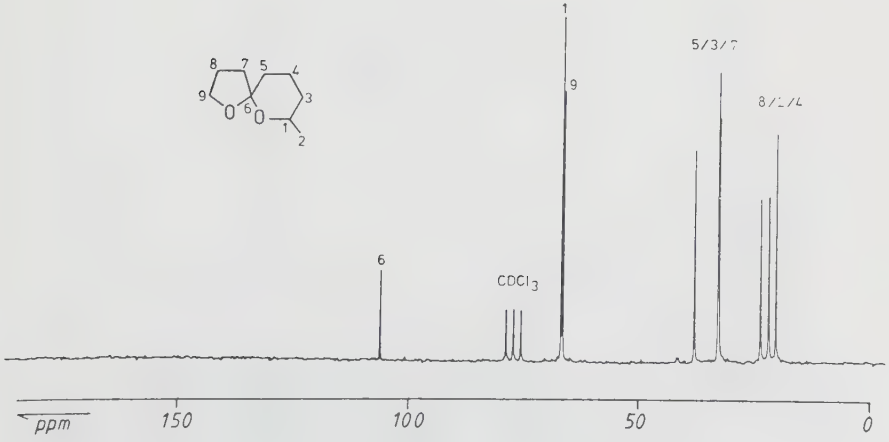
β-Diketone



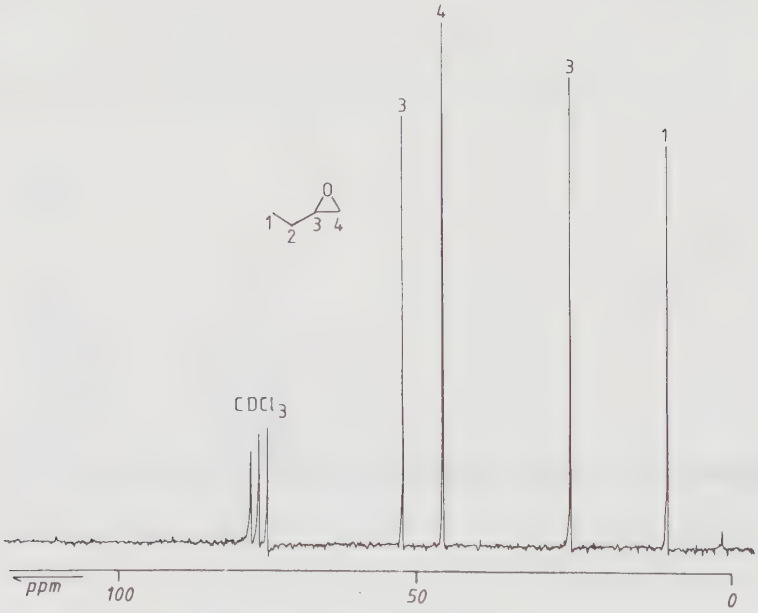


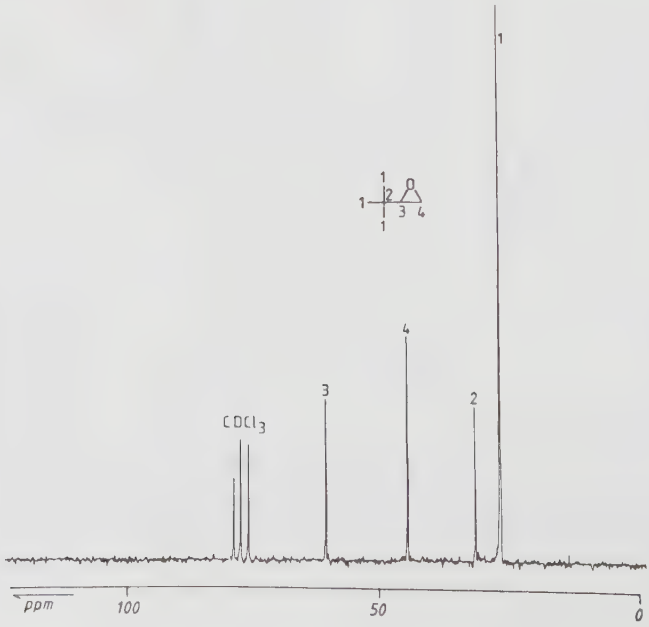
Spiroketale



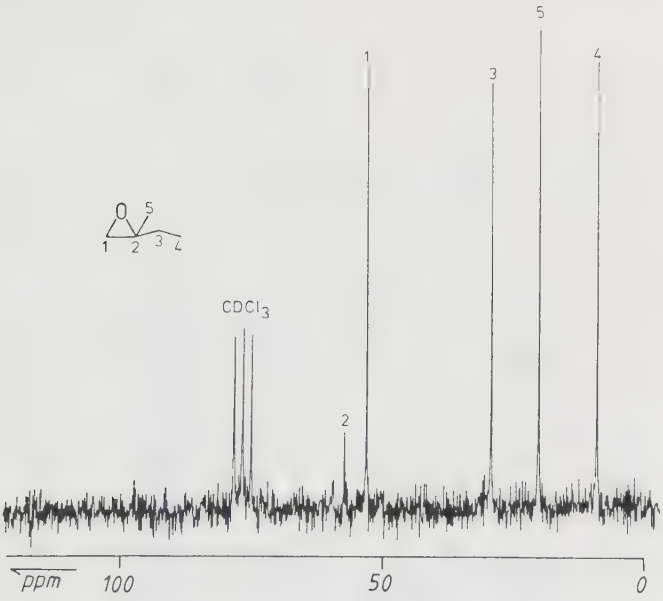


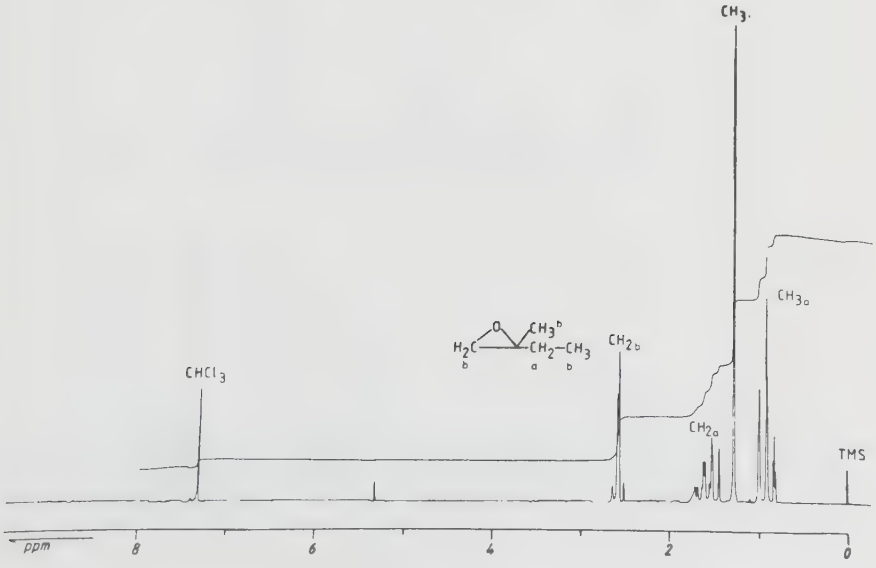
S-Ethyloxiran und R-tert-Butyloxiran

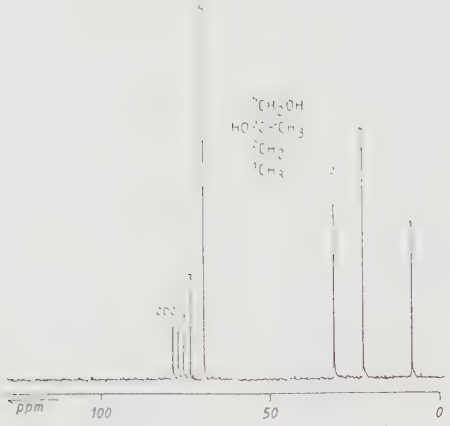


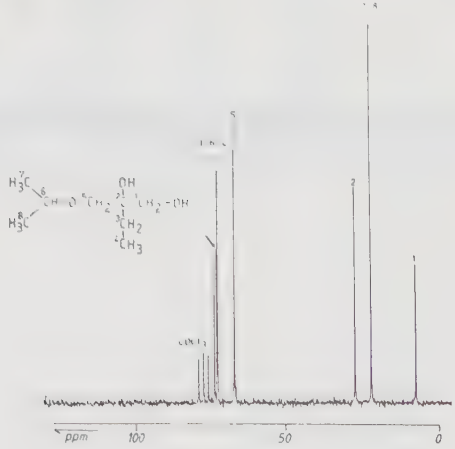


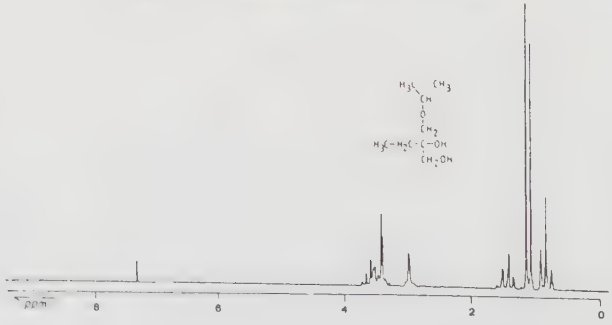
Zur Synthese von S-2-Ethyl-2-methyloxiran



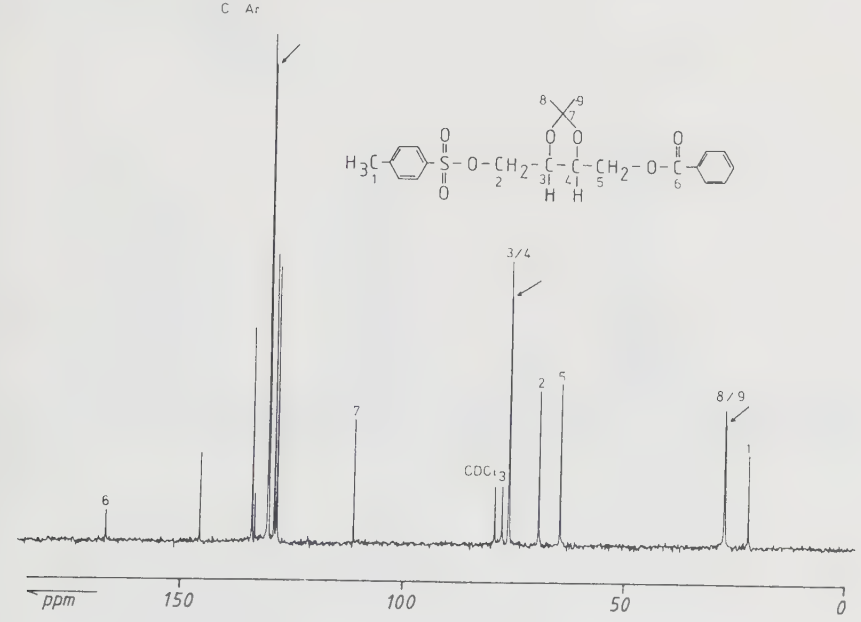


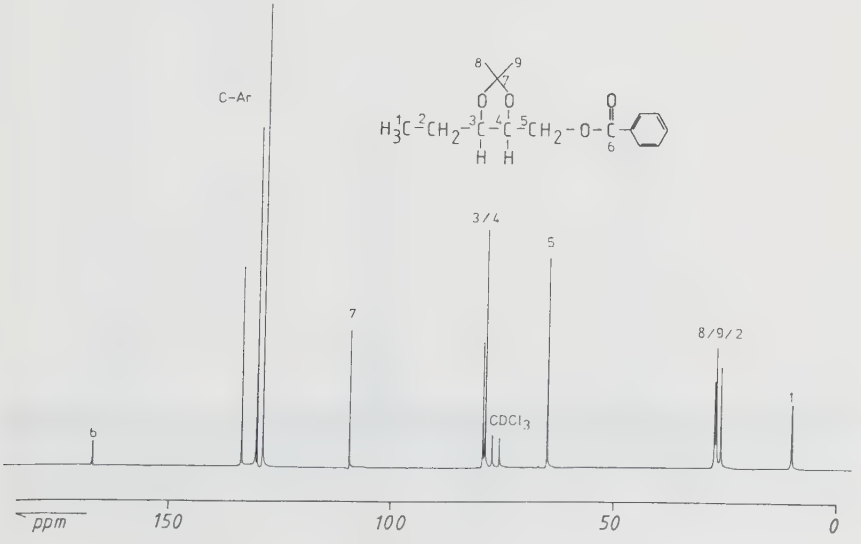

ppm
100
50
0

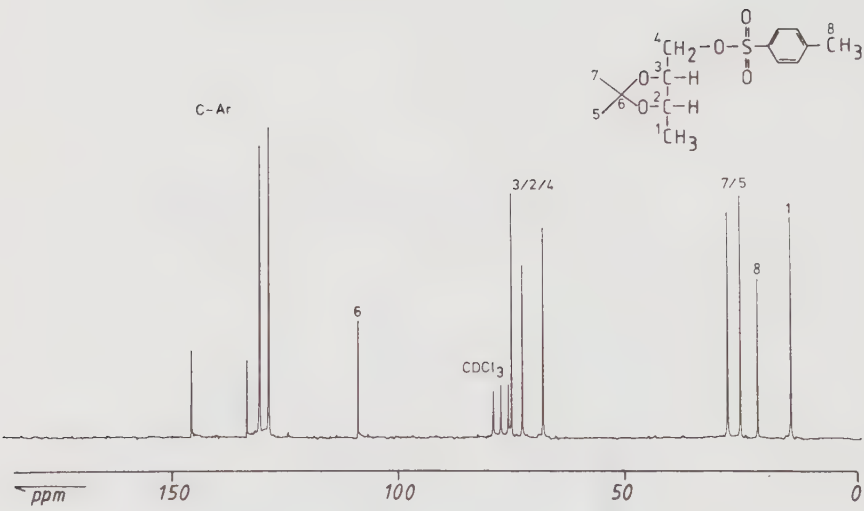

ppm
100
50
0

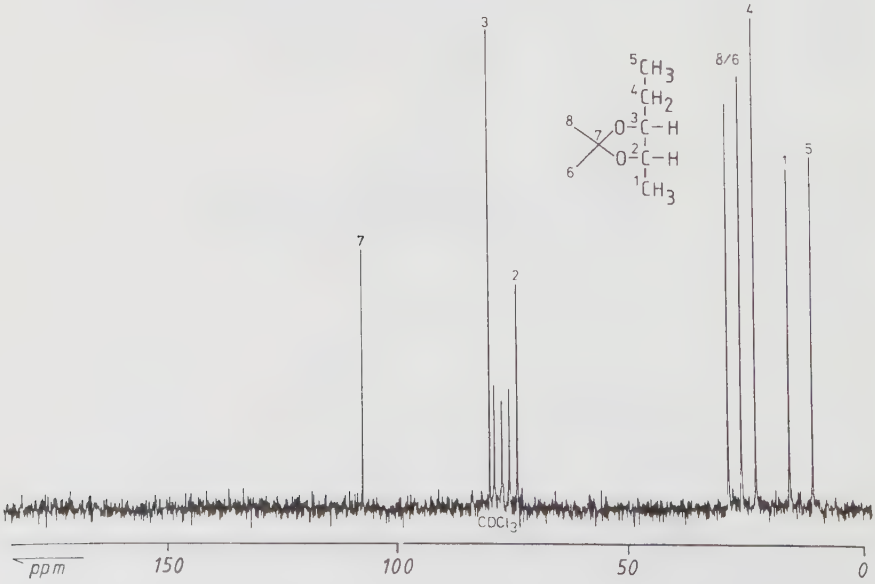

ppm
8
6
4
2
0

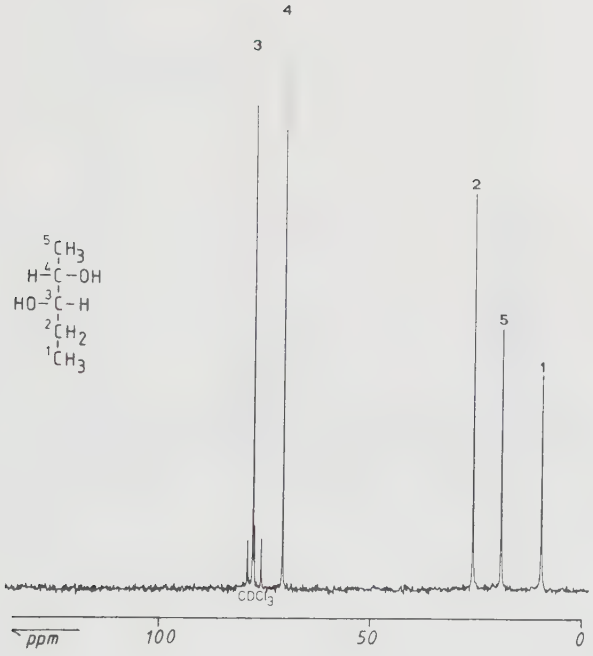
Zur Synthese von trans-2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran und cis-2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran

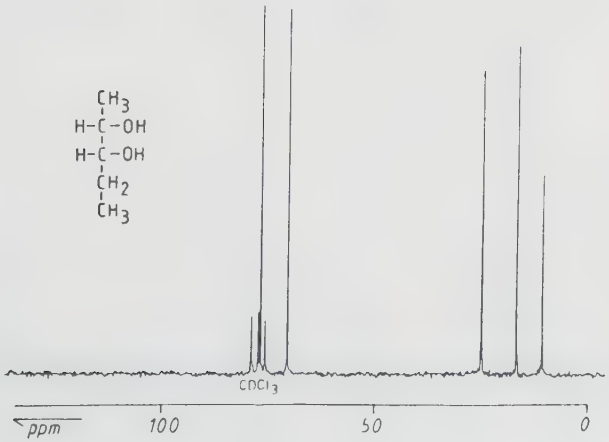


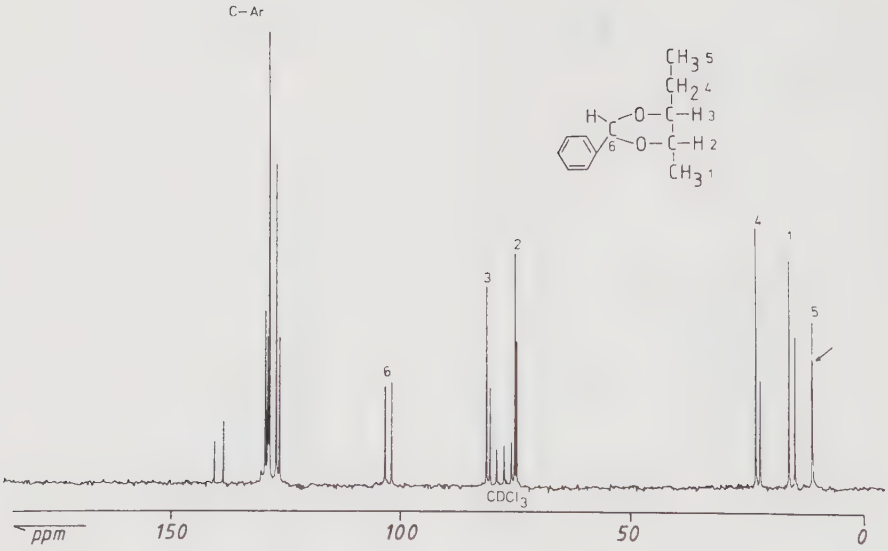


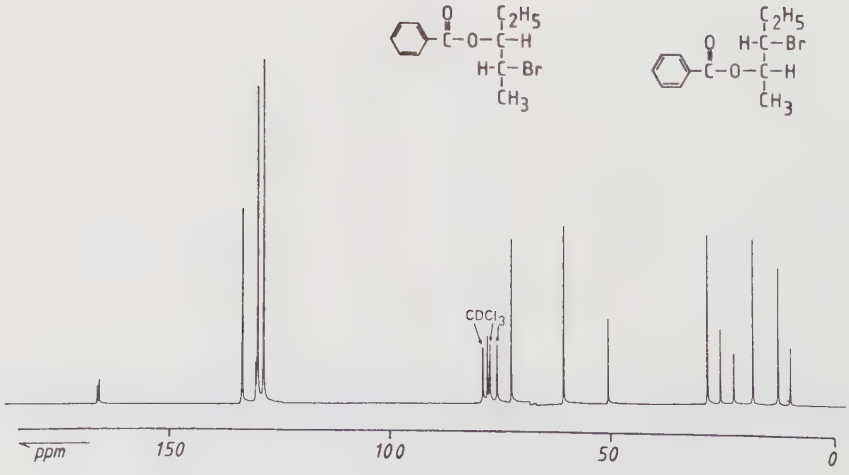

C-Ar
6
CDCl3
3/2/4
7/5
8
1
ppm
150
100
50
0

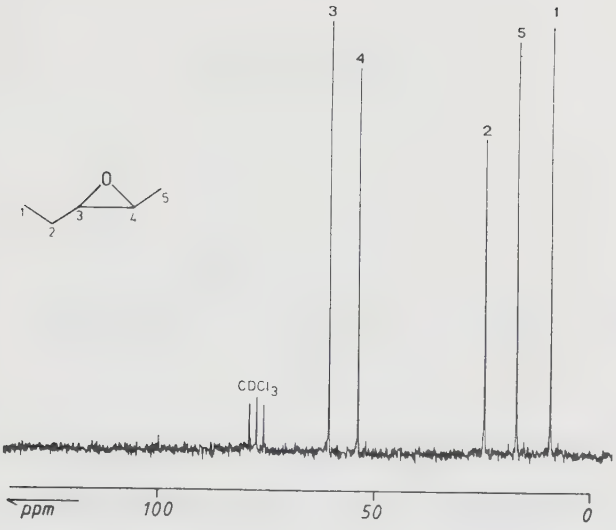

3
4
8/6
7
2
1
5
CDCl3
ppm
150
100
50
0

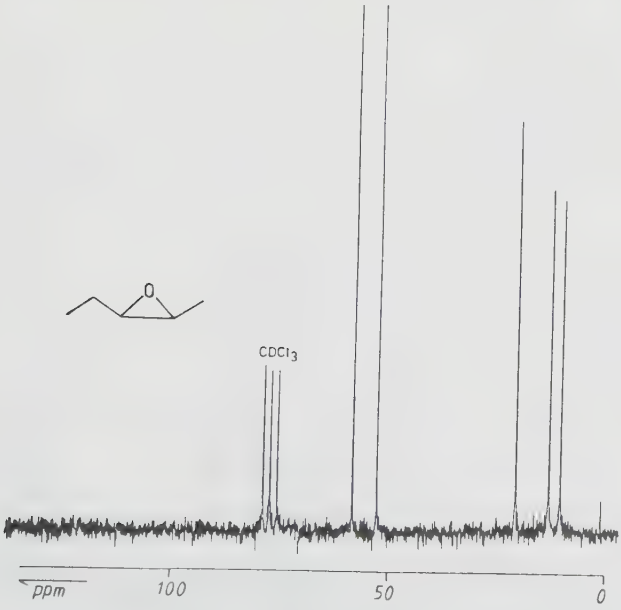

4
3
2
5
1
CDCl3
ppm
100
50
0


CDCl3
ppm
100
50
0

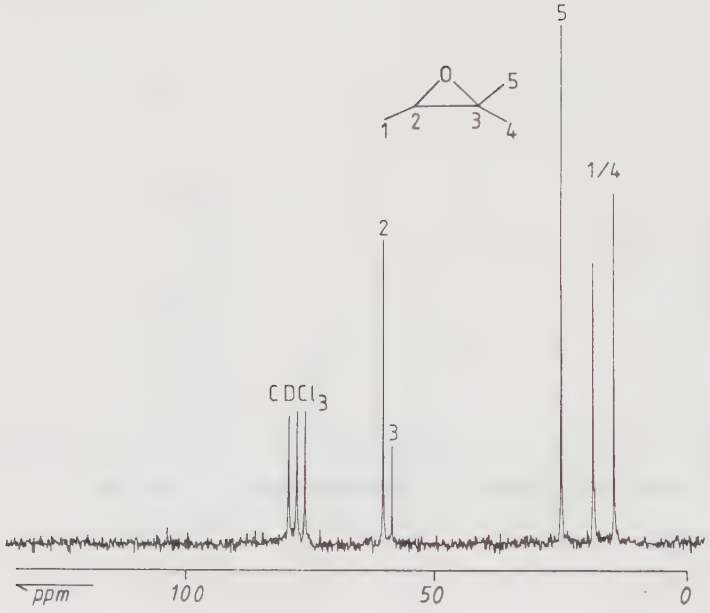

C–Ar
CH3 5
CH2 4
H
O–C–H 3
6
O–C–H 2
CH3 1
4
1
2
3
5
6
CDCl3
ppm
150
100
50
0


O
C2H5
C–O–C–H
H–C–Br
CH3
C2H5
H–C–Br
O
C–O–C–H
CH3
CDCl3
ppm
150
100
50
0

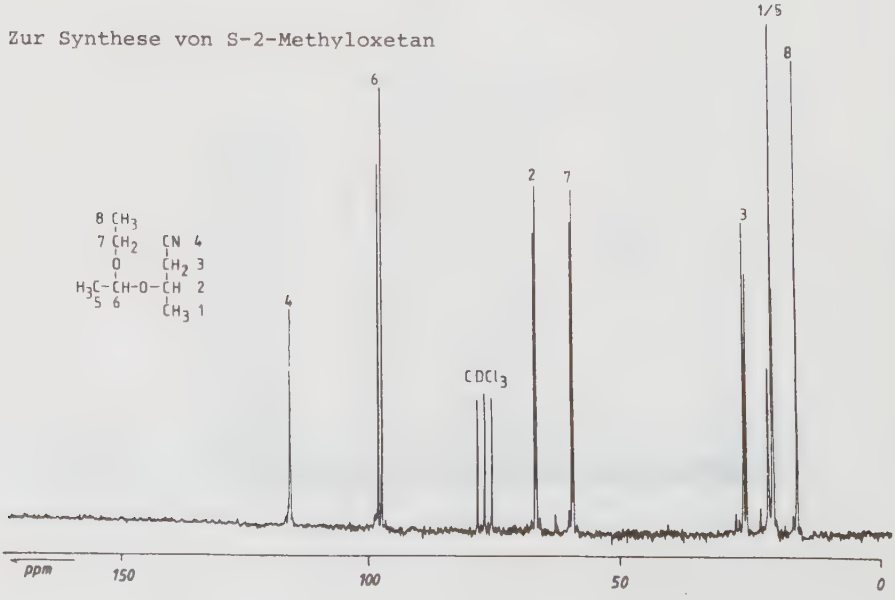

3
4
2
5
1
O
1
2
3
4
5
CDCl3
ppm
100
50
0

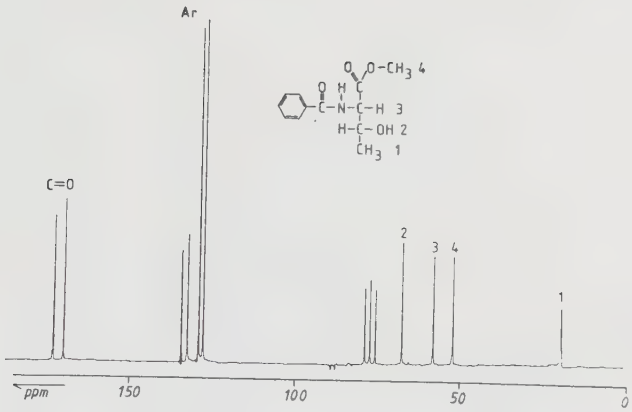

O
CDCl3
ppm
100
50
0

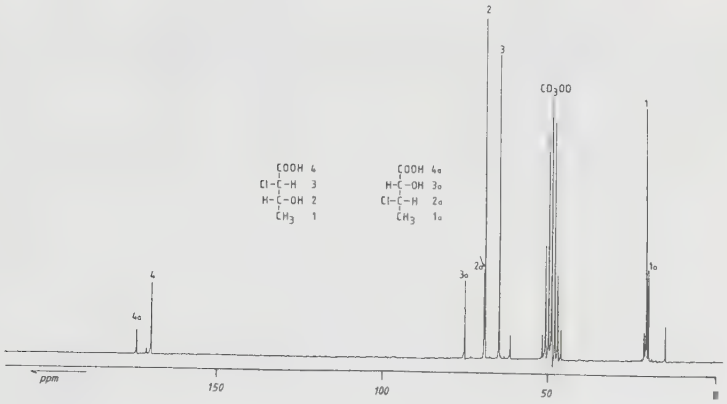
R-Trimethyloxiran

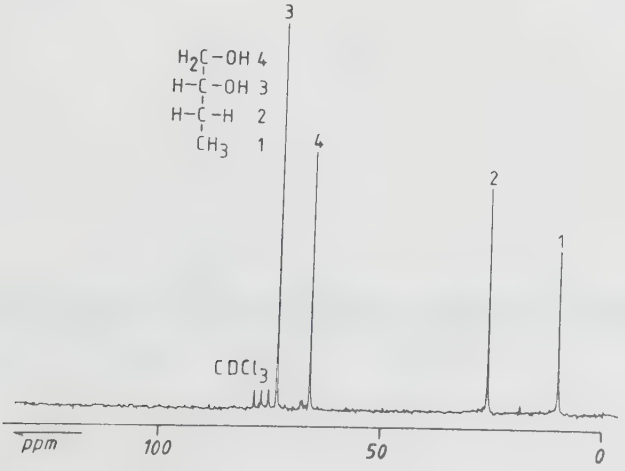


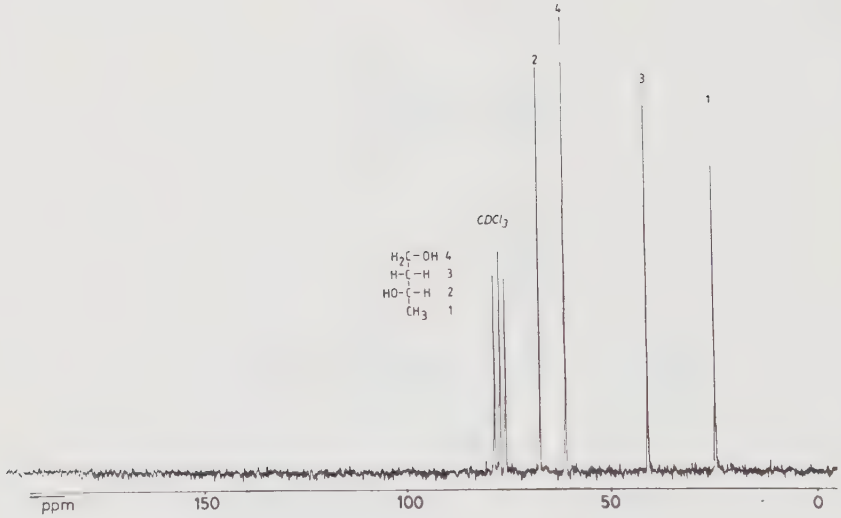
Zur Synthese von S-2-Methyloxetan

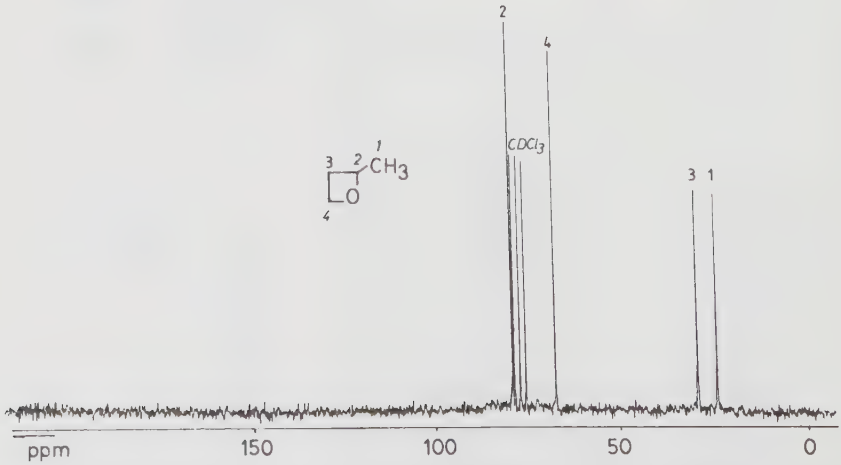



Ar
C=O
O-CH3 4
O H C
C-N-C-H 3
H-C-OH 2
CH3 1
2
3 4
1
ppm
150
100
50
0

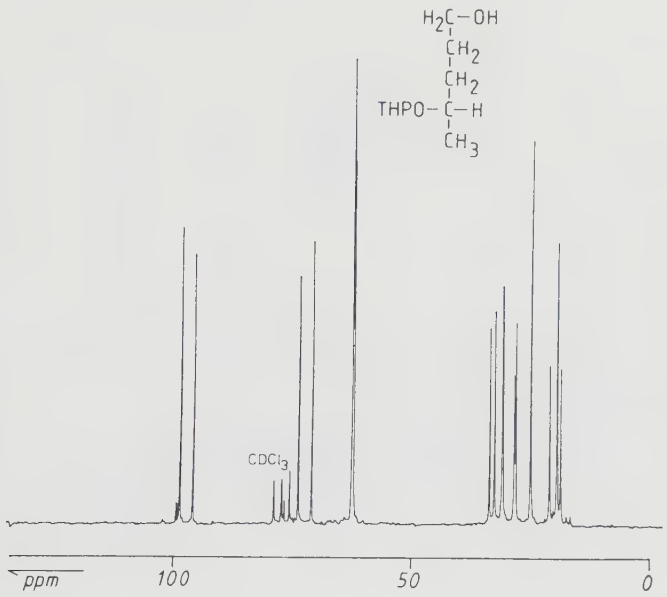

COOH 4
Cl-C-H 3
H-C-OH 2
CH3 1
COOH 4a
H-C-OH 3a
Cl-C-H 2a
CH3 1a
CD3OO
2
3
1
4
4a
3a
2a
1a
ppm
150
100
50

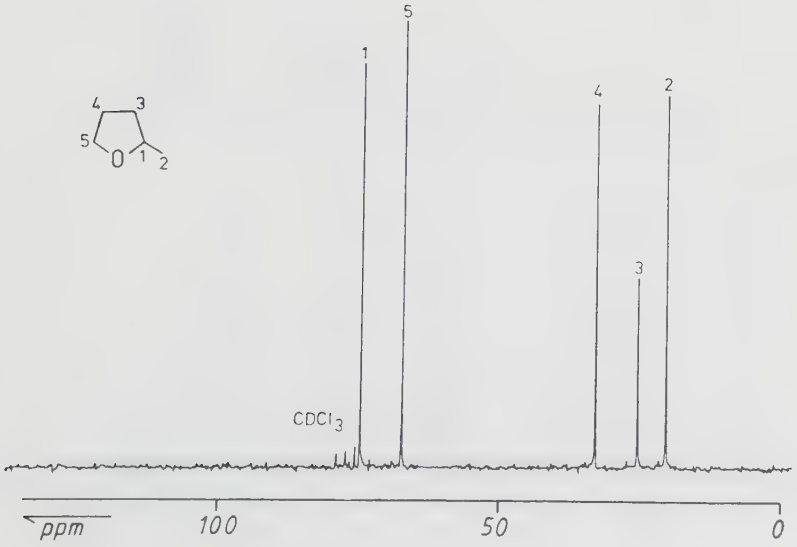

H2C-OH 4
H-C-OH 3
H-C-H 2
CH3 1
3
4
2
1
CDCl3
ppm
100
50
0


4
2
3
1
$CDCl_3$
H_2C-OH 4
H-C-H 3
HO-C-H 2
CH_3 1
ppm
150
100
50
0

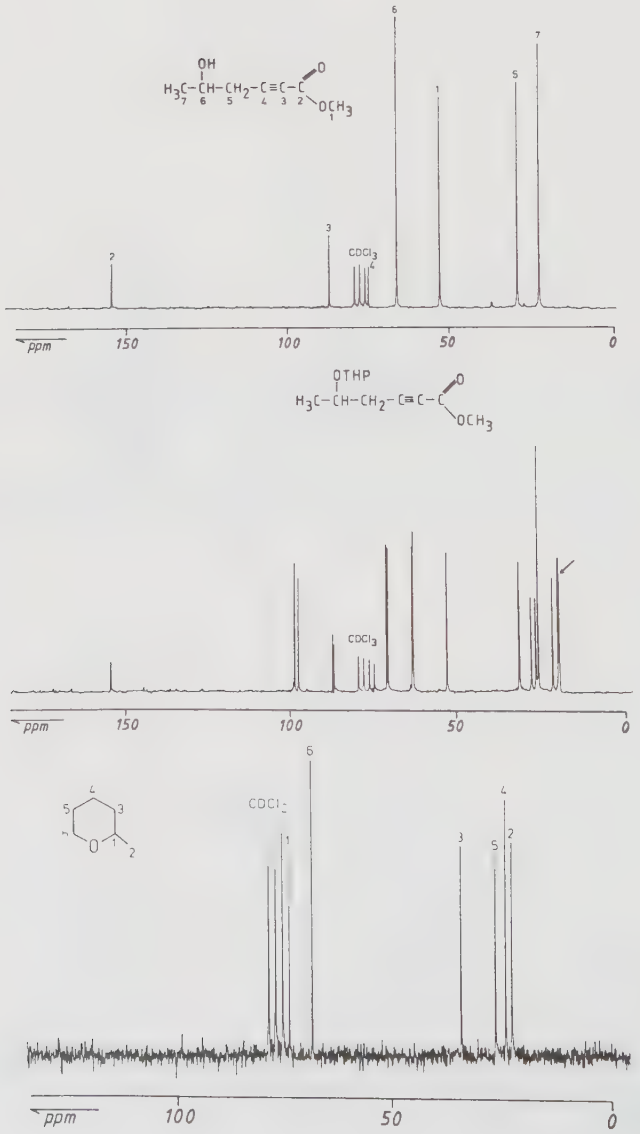

2
4
$CDCl_3$
3 1
3 2 1
CH_3
O
4
ppm
150
100
50
0

Zur Synthese von S-2-Methyltetrahydrofuran

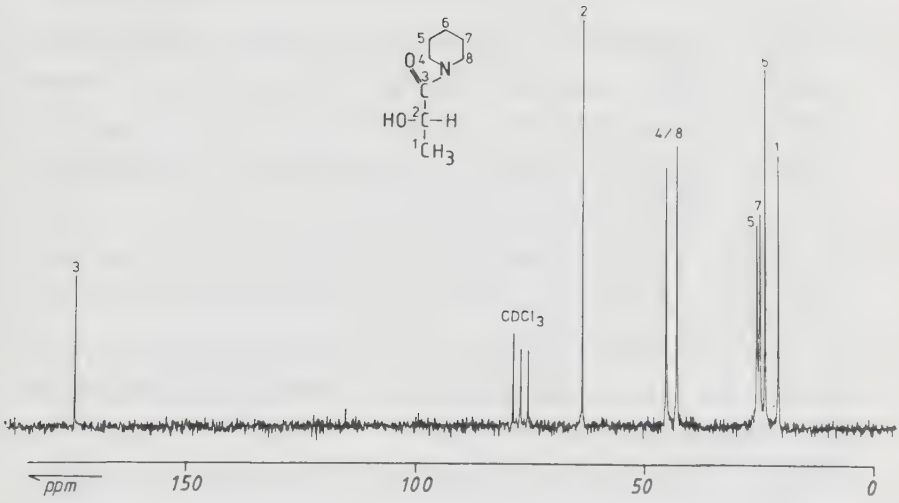


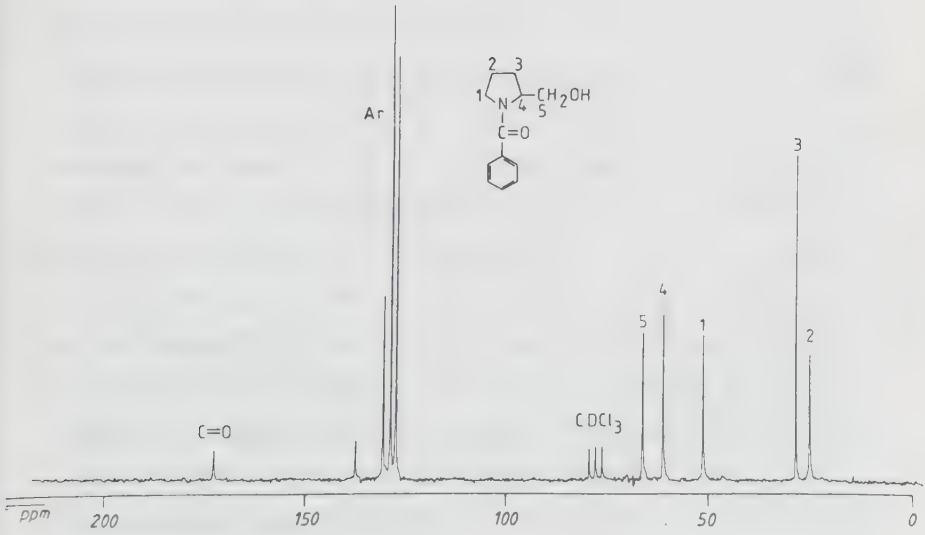


Zur Synthese von S-2-Methyltetrahydropyran



Hydroxyamide





V. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden neue Nickel(II)-bis-β-diketonate als stationäre Trennphasen für die Komplexierungsgaschromatographie eingesetzt und auf ihre Eignung zur Enantiomerentrennung untersucht. Durch Kondensation der Enolatanionen chiraler Ketone mit Heptafluorbuttersäurechlorid wurden dazu folgende β-Diketone dargestellt: Heptafluorbutyryl-1R,5S-(+)-nopinon, -1S,5S-(-)-4-methylthujon, -5R,2S-(-)-menthon, -5R-(+)-pulegon, -5R,2R-(+)-isomenthon, -(+)-4-cholesten-3-on und -5S-(+)-carvon. Als Testsubstrate wurden zwölf verschieden substituierte Oxirane, 2-Methyloxetan, 2-Methyltetrahydrofuran und 2-Methyltetrahydropyran ausgewählt.

Anhand von ermittelten thermodynamischen Daten ließen sich die erhaltenen Enantiomerentrennungen der Substrate an den verschiedenen Nickelchelaten vergleichen. Als beste Trennphasen erwiesen sich dabei der Ni(HFB-5R,2R-Isomen)$_2$- und der Ni(HFB-S-Methu)$_2$-Komplex. Durch die thermodynamischen Daten ließen sich ferner die Einflüsse der Liganden bezüglich der enantioselektiven Wechselwirkung der Komplexe ermitteln; es zeigte sich, daß Komplexe, deren Liganden am α-ständigen Chiralitätszentrum einen großen Alkylrest besitzen bzw. ein zusätzliches cis-substituiertes Asymmetriezentrum an C-δ aufweisen, ideale Trennphasen für die Enantiomerentrennung von racemischen Oxiranen und Oxetanen darstellen. Konformativ flexible Substrate (2-Methyltetrahydrofuran bzw. 2-Methyltetrahydropyran) lassen sich hingegen besser an Nickelchelaten trennen, deren Liganden ein β-ständiges Chiralitätszentrum aufweisen oder in der α/δ-Position trans-substituiert sind.

Eine empirische Quadrantenregel, die die Elutionsreihenfolge der Enantiomere mit deren Absolutkonfiguration korreliert, wurde mit Hilfe der optisch aktiven Testsubstrate überprüft; dabei konnte gezeigt werden, daß die Elutionsreihenfolge bei sterisch anspruchsvollen Liganden (z.B. HFB-R-Cam) vom Substitutionsgrad der Oxirane, von der Größe des Heteroatoms (O,S) und der Ringgröße der cyclischen Ether abhängig ist. Es konnte ferner gezeigt werden, daß bei HFB-Cam, HFB-Nop und HFB-Car die Konfiguration der Isopropylgruppe (Brücke) das Retentionsverhalten der Enantiomere bestimmt; bei inversen Systemen (Methyl- gegen Isopropylgruppe vertauscht) steuert die Stellung der Methylgruppe die Elutionsreihenfolge der Antipoden.

An $Ni(HFB\text{-}R\text{-}Pul)_2$ gelang erstmals die Trennung aller Konfigurationsisomere von Oxeton (1), 2-Ethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonan (2) [Aggregationspheromon des Fichtenborkenkäfers Pityogenes chalcographus] und 2,7-Dimethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonan (3). Als wesentlich verbesserte Trennphasen für die Enantiomeren- und Diastereomerentrennung der Spiroketale (1)-(3) und 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4,5]decan (4) [Abschreckpheromon der Kurzkopfwespe] erwiesen sich der $Ni[HFB\text{-}S\text{-}Car)_2$- und der $Ni(HFB\text{-}1R\text{-}Nop)_2$-Komplex. Oxeton (1) weist an $Ni(HFB\text{-}S\text{-}Car)_2$ einen Trennfaktor $\alpha = 1{,}42$ (!) für die Enantiomerentrennung auf.

Die Spiroketale (3) und (4) wurden zum ersten Mal in optisch aktiver Form (ee >95%) dargestellt. Die Synthese von (2)-(4) erfolgte durch Alkylierung der Dianionen von α-Acetyl-γ-butyrolactonen und anschließender Decarboxylierung. Durch diese Synthesestrategie konnte mit Hilfe von GC-Methoden (Chirasil-Val[36]/ Komplexierungsgaschromatographie) die Enantiomerenzusammenset-

zung der Ausgangsstoffe, der Zwischenprodukte und der Endstufen überprüft werden. Dabei wurde gezeigt, daß während der gesamten Reaktion nahezu keine Racemisierung auftritt.

Zur Bestimmung der Elutionsreihenfolge der getrennten Antipoden und für den Aufbau chiraler Naturstoffe wurden folgende cyclischen Synthone in hoher Enantiomerenreinheit dargestellt:

(1) S-Methyloxiran (ee 94,3%, Schema 18)

(2) R-tert-Butyloxiran (ee >99,5%, Schema 7)

(3) 2S,3S-2,3-Dimethyloxiran (ee >99,8%, Schema 9)

(4) 2S,2'S-2,2'-Dioxiran (ee >99%, Schema 9)

(5) S-2-Ethyl-2-methyloxiran (ee 74,3%, Schema 8)

(6) S-Ethyloxiran (ee >99,5%, Schema 6)

(7) trans-2S,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (ee 99,7%, Schema 9)

(8) cis-2R,3S-2-Ethyl-3-methyloxiran (ee >99,5%, Schema 11)

(9) R-Trimethyloxiran (ee 93,2%, Schema 12)

(10) S-2-Methyloxetan (ee 99,0%, Schema 16)

(11) S-2-Methyltetrahydrofuran (ee 75,2%, Schema 17)

(12) S-2-Methyltetrahydropyran (ee 91,8%, Schema 18).

Die Darstellung der Oxirane (1)-(5) erfolgte nach bekannten Methoden. Durch Komplexierungsgaschromatographie erfolgte erstmals die genaue Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung von R-tert-Butyloxiran (ee >99,5%); dadurch wurde die vermutete hohe Enantiomerenreinheit der Vorläufer von (3) bestätigt. Anhand der Synthese von (5) konnte gezeigt werden, daß die enantioselektive Epoxidation prochiraler Allylalkohole mit dem Sharpless-System[103] auch bei der konfigurativen Unterscheidung einer Methyl- und Ethylgruppe einen hohen Enantiomerenüberschuß liefert.

Für (6) wird eine neue 3-stufige Reaktionsfolge vorgestellt, die

praktisch enantiomerenreines Oxiran ergibt. Zur Synthese von (7) wurde Diethyltartrat als Ausgangsverbindung gewählt; durch diese Synthesestrategie konnten gleichzeitig die Oxirane (3) und (4) in hoher Enantiomerenausbeute dargestellt werden.
Die cyclischen Ether (8) - (12) wurden ebenfalls durch "chiral pool"-Synthesen dargestellt; da sich die Enantiomerenzusammensetzung der Edukte nach entsprechender Derivatisierung an Chirasil-Val[36] bestimmen ließ, konnte gezeigt werden, daß die Synthesen von (8), (9), (10) und (12) nahezu racemisierungsfrei verlaufen.
Durch die Enantiomerenanalyse von 2-Methyloxetan wurde erstmals ein unabhängiger Beweis erbracht, daß die mikrobiologische Hefereduktion von Acetessigester nur 89,2% ee ergibt. Alternativ zur Hefereduktion wird eine neue Methode vorgestellt, die es erlaubt, S- und R-2-Methyloxetan und dessen Vorläufer in hoher Enantiomerenreinheit (ee 99,0%) darzustellen.
In dieser Arbeit wurden ferner neue Molybdän(VI)-oxodiperoxokomplexe für die enantioselektive Epoxidation nicht funktionalisierter Olefine dargestellt; mittels der dargestellten Trennkomplexe und der Kenntnis der Elutionsreihenfolge ließ sich der Reaktionsverlauf der Epoxidationsreaktionen genau untersuchen.
Die strukturelle Variation der Hydroxyamidliganden ergab, daß α-Hydroxyamide die höchsten Enantiomerenausbeuten liefern. Aufgrund der gesammelten Ergebnisse lassen sich verschiedene Mechanismen der enantioselektiven Epoxidation diskutieren.
Bei der Untersuchung der präparativen Verwendung der Molybdänkomplexe zeigte es sich, daß das gebildete Oxiran sehr rasch zu umgelagerten Produkten abgebaut wird.

Es wird ein neues Molybdänperoxo/Diol-System vorgestellt, das Oxirane hoher Enantiomerenreinheit (ee 95,4%) liefert. Dieses System epoxidiert das eingesetzte Olefin zum racemischen Oxiran und baut anschließend einen Antipoden selektiv ab. Mit dieser Methode dürfte auch die quantitative kinetische Racematspaltung von Oxiranen möglich sein. Die Übertragung dieses Molybdänperoxo/Diol-Systems auf präparative Beispiele läßt interessante Ergebnisse erwarten.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim (1966).
2. J.I. Klabunovski, Asymmetrische Synthese, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1963).
3. J.D. Morrison und H.S. Mosher, Assymetric Organic Reactions, Prentice-Hall, New Jersey (1971).
4. R.C. Hayword, Nachr. Chem. Tech. 25, 15 (1977).
5. G. Popiák in P.D. Boyer, The Enzymes, 3rd Ed., Vol. II, 116, Academic Press, New York (1970).
6. J.W. Cornforth, Science 193, 121 (1976).
7. J. Rétey und J.A. Robinson, Stereospecificity in Organic Chemistry, Verlag Chemie, Weinheim (1982).
8. G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14 (1980).
9. G. Blaschke, H.P. Kraft, F. Fickentscher und F. Köhler, Arzneim. Forsch. 29, 1640 (1979).
10. L. Pasteur, Bull. Soc. Chim. France 41, 215 (1884).
11. A. Horeau, Tetrahedron Lett., 1961, 506.
12. S. Yamada, M. Yamamoto und I. Chibata, Chem. Ind., 1973, 528.
13. M. Sepulchre, K. Hintzer, V. Schurig und N. Spassky, Comptes Rendus Acad. Sci. C 291, 267 (1980).
14. V.S. Martin, S.C. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda und K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 103, 6237 (1981).
15. W. Schlenk, Angew. Chem. 72, 845 (1960).
16. R. Arad-Yellin, B.S. Green und M. Knossow, J. Am. Chem. Soc. 102, 1157 (1980).
17. J. Jacques, A. Collet und S.H. Wilen, Enantiomers, Racemates, Resolution, J. Wiley and Sons, New York (1981).
18. W.H. Pirkle und P.L. Rinaldi, J. Org. Chem. 43, 3803 (1978).

19. T. Tomegai, M. Ohmae, K. Kawabe und M. Tomoeda, J. of Liq. Chromatog. 2, 1229 (1979).

20. W. Lindner, Chimia 35, 294 (1981).

21. E. Gil-Av und B. Feibush, Tetrahedron Lett., 1967, 3345.

22. W.A. König, K. Stoelting und K. Kruse, Chromatographia 10, 444 (1977).

23. F. Mikes, G. Boshardt und E. Gil-Av, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1976, 99.

24. V. Schurig, Angew. Chem. 89, 113 (1977).

25. W. Kreiser, Nachr. Chem. Tech. 29, 609 (1981).

26. H.B. Kagan und J.C. Fiaud, Top. Stereochem. 10, 175 (1978).

27. L. Horner, Kontakte (Merck) 3, 3 (1979).

28. H. Brunner, Kontakte (Merck) 3, 3 (1981).

29. W.S. Knowles, M.J. Sabacky und B.D. Vineyard, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, 10.

30. B. Bogdanovic, Angew. Chem. 85, 1013 (1973).

31. D. Seebach und H.O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. 24, 415 (1976).

32. V. Schurig und W. Bürkle, Angew. Chem. 90, 132 (1978).

33. V. Schurig, B. Koppenhöfer und W. Bürkle, Angew. Chem. 90, 993 (1978).

34. V. Schurig und R. Weber, J. Chromatogr. 217, 51 (1981).

35. R. Rossi, Synthesis, 1978, 413.

36. H. Frank, G.J. Nicholson und E. Bayer, J. Chromatogr. Sci. 15, 174 (1977).

37. H.B. Kagan, H. Mimoun, C. Mark und V. Schurig, Angew. Chem. 91, 511 (1979).

38. B.W. Bradford, D. Harvey und D.E. Chalkley, J. Inst. Petrol (London) 41, 80 (1955).

39. V. Schurig, Chromatographia 13, 263 (1980).

40. V. Schurig, Angew. Chem. 89, 113 (1977).

41. V. Schurig, R.C. Chang, A. Zlatkis und B. Feibush, J. Chromatogr. 99, 147 (1974).

42. A. Horeau, Tetrahedron Lett., 1969, 3121.

43. W.H. Pirkle und S.D. Beare, J. Am. Chem. Soc. 91, 5150 (1969).

44. B.D. Flockhart, C.R.C. Crit. Rev. Anal. Chem. 6, 69 (1976).

45. M. Kainosho, K. Ajisaka, W.H. Pirkle und S.D. Beare, J. Am. Chem, Soc. 94, 5924 (1972).

46. B. Koppenhöfer, Dissertation, Tübingen, 1980.

47. H.L. Goering, J.N. Eikenberry, G.S. Koermer und C.J. Lattimer, J. Am. Chem. Soc. 96, 1493 (1974).

48. M.D. McCreary, D.W. Lewis, D.L. Wernick und G.M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 96, 1038 (1974).

49. W. Bürkle, Dissertation, Tübingen, 1981.

50. E. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. 250, 322 (1889).

51. N.A. Bergmann und B. Hall, Acta Chem. Scand. B 33, 148 (1979).

52. C.H. Brieskorn und W. Schwack, Chem. Ber. 114, 1993 (1981).

53. R.S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966).

54. W. Klyne und J. Buckingham, Atlas of Stereochemistry, Oxford University Press, New York (1974).

55. B. Koppenhöfer, R. Weber und V. Schurig, Synthesis, 1982, 316.

56. D. Wistuba, persönliche Mitteilung. Für die Trennung wurde der Co(HFB-R-Cam)-Komplex verwendet.

57. K. Hintzer, B. Koppenhöfer und V. Schurig, J. Org. Chem. 47, 3850 (1982).

58. T.H. Chan und J.R. Finkenbine, J. Am. Chem. Soc. 94, 2880 (1972).

59. E.E. van Tamelen, J. Am. Chem. Soc. 73, 3444 (1951).

60. D.R. Mc Millin, R.S. Drago und J.A. Nusz, J. Am. Chem. Soc. 98, 3120 (1976).

61. R.S. Drago, T.C. Kuechler und M. Kroeger, Inorg. Chem. 18, 2337 (1979).

62. K. Naya und M. Kotake, Tetrahedron Lett., 1967, 1715.

63. J.M. Brand, J.C. Young und R.M. Silverstein, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe 37, 1 (1979).

64. H.J. Bestmann und O. Vostrowsky, Naturwissenschaften 69, 457 (1982).

65. W. Francke, V. Heemann, B. Gerken, J.A.A. Renwick und J.P. Vité, Naturwissenschaften 64, 590 (1977).

66. W. Francke, G. Hindorf und W. Reith, Angew. Chem. 90, 915 (1978).

67. W. Francke und W. Reith, Liebigs Ann. Chem., 1979, 1.

68. L.R. Smith, H.J. Williams und R.M. Silverstein, Tetrahedron Lett., 1978, 3221.

69. K. Mori, M. Sasaki, S. Tamada, T. Suguro und T. Masuda, Tetrahedron 35, 1601 (1979).

70. R.E. Ireland und D. Häbich, Tetrahedron Lett., 1980, 1389.

71. H. Redlich und W. Francke, Angew. Chem. 92, 630 (1980).

72. E. Hungerbühler, R. Naef, W. Wasmuth, D. Seebach, H.R. Loosli und A. Wehrli, Helv. Chim. Acta 63, 1960 (1980).

73. S.N. Huckin und L. Weiler, J. Am. Chem. Soc. 96, 1082 (1974).

74. H. Frank, G.J. Nicholson und E. Bayer, Angew. Chem. 90, 396 (1978).

75. K. Hintzer, R. Weber und V. Schurig, Tetrahedron Lett., 1981, 55.

76. C. Romers, C. Altona, H.R. Buys und E. Haringa, Top. Stereochem. 4, 39 (1969).

77. P. Deslongchamps, D.D. Rowan, N. Pothier, T. Sauvé und J.K. Saunders, Can. J. Chem. 59, 1105 (1981).

78. W. Francke, W. Reith und V. Sinnwell, Chem. Ber. 113, 2686 (1980).

79. R. Jacobson, R.J. Taylor, H.J. Williams und L.R. Smith, J. Org. Chem. 47, 3140 (1982).

80. W. Francke, G. Hindorf und W. Reith, Naturwissenschaften 66, 618 (1979).

81. B. Koppenhöfer, K. Hintzer, R. Weber und V. Schurig, Angew. Chem. 92, 473 (1980).

82. R. Weber, K. Hintzer und V. Schurig, Naturwissenschaften 67, 453 (1980).

83. A. Zlatkis und V. Pretorius, Preparative Gas Chromatography, Wiley-Interscience, New York (1971).

84. J.L. Coke und W.Y. Rice, J. Org. Chem. 30, 3420 (1965).

85. J.L. Coke und R.S. Shue, J. Org. Chem. 38, 2210 (1973).

86. B. Seuring und D. Seebach, Helv. Chim. Acta 60, 1175 (1977).

87. U. Schmidt, J. Talbiersky, F. Bartokowiak und J. Wild, Angew. Chem. 92, 201 (1980).

88. D. Pitré und E.B. Grabitz, Chimia 23, 399 (1969).

89. F.H. Radke, R.B. Fearing und S.W. Fox, J. Am. Chem. Soc. 76, 2801 (1954).

90. G. Berti, Top. Stereochem. 7, 93 (1973).

91. M. Ketola, M. Lyytinen, M. Hotokka und K. Pihlaja, Acta Chem. Scand. B 32, 743 (1978).

92. M. Sepulchre, A. Khalil und N. Spassky, Makromol. Chem. 180, 131 (1979).

93. A. Momtaz, N. Spassky und P. Sigwalt, Nouveau J. Chim. 3, 669 (1979).

94. M. Sepulchre und A.M. Sepulchre, Bull. Soc. Chim. France, 1973, 1164.

95. I. Moretti, F. Taddei, G. Torre und N. Spassky, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1973, 25.

96. J.P. Guetté und N. Spassky, Bull. Soc. Chim. France, 1972, 4217.

97. E.H. Ham, H.M. Schafer, R.G. Denkewalter und N.G. Brink, J. Am. Chem. Soc. 76, 6006 (1954).

98. A.R. Mattocks, J. Chem. Soc., 1964, 1918.

99. W. Kirmse, H. Arold und B. Kornrumpf, Chem. Ber. 104, 1783 (1971).

100. S.S. Jew, S. Terashima und K. Koga, Tetrahedron 35, 2337 (1979).

101. G. Smolinsky und B.I. Feuer, J. Am. Chem. Soc. 86, 3085 (1964).

102. H. Gerlach und W. Müller, Helv. Chim. Acta 55, 2277 (1972).

103. T. Katsuki und K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 102, 5974 (1980).

104. B.E. Rossiter, T. Katsuki und K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 103, 404 (1981).

105. H. Meyer und D. Seebach, Liebigs Ann. Chem., 1975, 2261.

106. J.A. Musich und H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 100, 4865 (1978).

107. G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli und G. Marioni, Tetrahedron Lett., 1979, 3883.

108. M. Carmack und C.J. Kelley, J. Org. Chem. 33, 2171 (1968).

109. K. Mori, Tetrahedron 30, 4223 (1974).

110. V. Schurig, B. Koppenhöfer und W. Bürkle, J. Org. Chem. 45, 538 (1979).

111. C.B. Reese in J.I.W. McOmie , Protective Groups in Organic Chemistry, S. 95 ff, Plenum Press, London (1973).

112. C.R. Johnson und G.A. Dutra, J. Am. Chem. Soc. 95, 7777 (1973).

113. D.A. Seeley und J. McElwee, J. Org. Chem. 38, 1691 (1973).

114. H.J. Lucas und H.K. Garner, J. Am. Chem. Soc. 70, 990 (1948).

115. M.S. Newman und C.H. Chen, J. Org. Chem. 38, 1173 (1973).

116. D. Seebach, H.O. Kalinowski, B. Bastini, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N.P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.A. Oei und M. Schmidt, Helv. Chim. Acta 60, 303 (1977).

117. E. Hoff-Jørgensen, Z. Physiol. Chem. 268, 194 (141).

118. J.W.E. Glattfield und J.W. Chittum, J. Am. Chem. Soc. 55, 3663 (1933).

119. F.W. Bachelor und G.A. Miana, Can. J. Chem. 45, 79 (1967).

120. C.E. Meyer und W.L. Rose, J. Biol. Chem. 115, 721 (1936).

121. Y. Izumi, S. Tatsumi und M. Imaida, Bull. Chem. Soc. Jap. 39, 2223 (1966).

122. J.S. Brooks und G.A. Morrison, J. Chem. Soc., Perkin Trans.I, 1974, 2114.

123. H. Allmendinger, Diplomarbeit, Tübingen, 1982.

124. N. Oguni und J. Hyoda, Macromolecules 13, 1687 (1980).

125. H. Gerlach, K. Oertle und A. Thalmann, Helv. Chim. Acta 59, 755 (1976).

126. A.I. Meyers und R.A. Amos, J. Am. Chem. Soc. 102, 870 (1980).

127. K. Mori, Tetrahedron 37, 1341 (1981).

128. E. Hungerbühler, D. Seebach und D. Wasmuth, Angew. Chem. 91, 1025 (1979).

129. D.D. Ridley und M. Stralow, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, 400.

130. B.S. Deol, D.D. Ridley und G.W. Simpson, Aust. J. Chem. 29, 2459 (1976).

131. G. Frâter, Helv. Chim. Acta 62, 2825 (1979).

132. J. Gerhardt, Diplomarbeit, Tübingen, 1981.

133. A.C. Cope und A.S. Mehta, J. Am. Chem. Soc. 86, 5626 (1964).

134. S. Searles, K.A. Pollart und F. Block. J. Am. Chem. Soc. 79, 952 (1957).

135. D.F. Elliot, J. Chem. Soc., 1950, 62.

136. J.L. Morell, P. Fleckenstein und E. Gross, J. Org. Chem. 42, 355 (1977).

137. H. Frank, W. Woiwode, G. Nicholson und E. Bayer, Liebigs Ann. Chem., 1981, 354.

138. H. Shimasaki, Nippon Kagaku Zasshi 87, 459 (1966); Chem. Abstr. 65, 15299 (1966).

139. B.T. Golding, D.R. Hall und S. Sakrikar, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 1214.

140. G.A. Olah und J. Welch, Synthesis, 1974, 652.

141. R. Keck und J. Rêtey, Helv. Chim. Acta 63, 769 (1980).

142. F. Faustini, S. DeMunari, A. Panzeri, V. Villa und C.A. Gandolfi, Tetrahedron Lett. 22, 4533 (1981).

143. P. Brewster, F. Hiron, E.D. Hughes, C.K. Ingold und P.A. Rao, Nature 166, 179 (1950).

144. S.C.J. Fu, S.M. Birnbaum und J.R. Greenstein, J. Am. Chem. Soc. 76, 6054 (1954).

145. S. Winstein und H.J. Lucas, J. Am. Chem. Soc. 61, 1576, (1939).

146. K. Hintzer, Diplomarbeit, Tübingen, 1979.

147. R.O. Hutchins, D. Kandasamy, F. Dux, C.A. Maryanoff, D. Rotstein, B. Goldsmith, W. Burgoyne, F. Cistone, J. Dalessandro und J. Puglis, J. Org. Chem. 43, 2259 (1978).

148. D.C. Iffland und J.E. Davis, J. Org. Chem. 42, 4150 (1977).

149. M. Balfe, M. Irwin und J. Kenyon, J. Chem. Soc., 1941, 312.

150. D. Gagnaire und A. Butt, Bull. Soc. Chim. France, 1961, 313.

151. T. Kitahara, K. Mori und M. Matsui, Tetrahedron Lett., 1979, 3021.

152. K. Mori, Tetrahedron 31, 3011 (1975).

153. C. Malanga, N. Spassky, R. Menicagli und E. Chiellini, Synth. Commun., 1982, 67.

154. A.J. Mancuso, S.L. Huang und D. Swern, J. Org. Chem. 43, 2480 (1978).

155. W.S. Wadsworth und W.D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 83, 1733 (1961).

156. J. Boutagy und R. Thomas, Chemical Reviews 74, 87 (1974).

157. E.R. Novak und D.S. Tarbell, J. Am. Chem. Soc. 89, 73 (1967).

158. J.J. Baldwin, A.W. Raab, K. Mensler, B.H. Arison und D.E. McClure, J. Org. Chem. 43, 4876 (1978).

159. W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. 104, 1800 (1971).

160. R.M. Carlson, A.R. Oyler und J.R. Peterson, J. Org. Chem. 40, 1610 (1975).

161. M. Schwarz und R.M. Waters, Synthesis, 1972, 567.

162. C. Mark, Dissertation, Tübingen, 1980.

163. E. Jaeger, P. Stenzel, P. Thamm und E. Wünsch in Houben-Weyl, Synthese von Peptiden II, Bd. 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

164. K. Mislow, R.E. O'Brien und H. Schaefer, J. Am. Chem. Soc. 84, 1940 (1962).

165. D.A. Evans und J.M. Takacs, Tetrahedron Lett. 21, 4233 (1980).

166. H. Mimoun, I. Seree de Roch und L. Sajus, Bull. Soc. Chim. France, 1969, 1481.

167. J.M. Le Carpentier, R. Schlupp und R. Weiss, Acta Crystallogr. B28, 1278 (1972).

168. W. Winter, C. Mark und V. Schurig, Inorg. Chem. 19, 2045 (1980).

169. K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi und M. Kumada, Tetrahedron Lett., 1977, 1389.

170. R.H. Grubbs und R.A. DeVries, Tetrahedron Lett., 1977, 1878.

171. R. Noyori, I. Tomino und Y. Tanimoto, J. Am. Chem. Soc. 101, 3129 (1979).

172. H. Mimoun, Angew. Chem. 94, 750 (1982).

173. F. DiFuria und G. Modena, Pure & Appl. Chem. 54, 1853 (1982).

174. P.D. Bartlett, Rec. Chem. Prog. 18, 111 (1957).

175. R. Sheldon, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 92, 367 (1973).

176. H.B. Kagan und P. Pitchen, persönliche Mitteilung.

177. H. Alper, D. DesRoches, T. Dust und R. Legault, J. Org. Chem. 41, 361 (1976).

178. D.J. Morgans und K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 103, 462 (1981).

179. K. Tani, M. Hanafusa und S. Otsuka, Tetrahedron Lett., 1979, 3017.

180. G. Berti, F. Bottini, P.L. Ferrarini und B. Macchia, J. Org. Chem. 30, 4091 (1965).

181. Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie Firmenschrift der Fa. Merck, Darmstadt (1970).

182. H. Gilman und F.K. Cartledge, J. Organomet. Chem. 2, 447 (1964).

183. K.B. Sharpless und T.R. Verhoeven, Aldrichimica Acta 12, 63 (1979).

184. V. Wolf, Chem. Ber. 86, 735 (1953).

185. F. Korte und H. Machleidt, Chem. Ber. 90, 2137 (1957).

186. M.B. Green und W.J. Hickinbottom, J. Chem. Soc., 1957, 3261.

187. R. Pappo, D.S. Allen, R.U. Lemieux und W.S. Johnson, J. Org. Chem. 21, 478 (1956).

188. L.S. Ettre, Open Tubular Columns, Plenum Press, New York (1965).

189. P.A. Levene und T. Mori, J. Biol. Chem. 78, 1 (1928).

190. R.G. Kostyanovsky, I.M. Gella, V.I. Merkov und Z.E. Samojlova, Tetrahedron 36, 39 (1974).

LEBENSLAUF

Klaus Hintzer

01.09.1954	geboren in Stuttgart-Bad Cannstatt Eltern: Hans Hintzer Hedwig Hintzer, geb. Frech
April 1961	Volksschule Ludwigsburg-Neckarweihingen
April 1965	Mörike-Gymnasium Ludwigsburg
06.06.1973	Reifeprüfung
21.09.1973	Aufnahme des Chemiestudiums an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
24.03.1976	Vordiplomprüfung in Chemie
12.12.1978	mündliche Hauptdiplomprüfung in Chemie
Januar 1979 - August 1979	Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. V. Schurig mit dem Thema: "Darstellung optisch aktiver Nickel(II)-β-diketonate für die Komplexierungschromatographie zur Enantiomerentrennung. Synthese von R-2-Methyloxetan und S-1,2-Epoxybutan"
Oktober 1979 - November 1982	Experimenteller Teil der Dissertation am Institut für Organische Chemie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. V. Schurig mit dem Thema: "Gaschromatographische Enantiomerentrennung an chiralen Metallkomplexen. Darstellung cyclischer Ether hoher Enantiomerenreinheit"
Oktober 1980 - Dezember 1980	Forschungsaufenthalt bei Herrn Prof. Dr. H.B. Kagan im Laboratoire de Synthèse Asymétrique, Université Paris-Sud, Frankreich.

Meine akademischen Lehrer waren:

E. Bayer, W. Braun, E. Breitmaier, G. Gauglitz,
F. Gönnenwein, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, M. Hanack,
V. Hoffmann, G. Jung, H.B. Kagan, S. Kemmler-Sack,
D. Krug, U. Kunze, E. Lindner, I.P. Lorenz, M. Mauser,
H. Meier, E. Müller, H. Oberhammer, D. Oelkrug,
H. Pauschmann, G. Pausewang, A. Rieker, W. Rüdorff,
W. Rundel, V. Schurig, F.F. Seelig, H. Stegmann,
J. Strähle, H. Suhr, W. Voelter, W. Zeil.

ifo druck
laubanger 15
8600 bamberg
tel.: 0951/64321